

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1936-1937.

N° 15.

L'ÉLIMINATION DU BROME DE L'ORGANISME HUMAIN

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de

Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le Avril 1937.

PAR

MADemoiselle CAMILLE CHATAGNON

JURY { MM. A. DAMIENS, *Président.*
H. HÉRISSEY, *Professeur.*
P. FLEURY, *Agrégé.*

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE MAURICE DECLUME

1937

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1936-1937.

N° 15.

L'ÉLIMINATION DU BROME DE L'ORGANISME HUMAIN

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de

Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le Avril 1937.

PAR

MADemoiselle CAMILLE CHATAGNON

JURY { MM. A. DAMIENS, *Président.*
H. HÉRISSEY, *Professeur.*
P. FLEURY, *Agrégé.*

LOÑS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE MAURICE DECLUME

1937

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. P. GUÉRIN, Doyen, O. *, ☉ I.
 P. LEBEAU, Assesseur, O. *, ☉ I.
 P. DESPORT, Secrétaire, *, ☉ I.

PROFESSEURS

GUÉRIN, O. *, ☉ I.....	Botanique générale.
PERROT, C. *, ☉ I.....	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. *, ☉ I.....	Zoologie.
LEBEAU, O. *, ☉ I.....	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, *, ☉ I.....	Chimie analytique.
GORIS, O. *, ☉ I.....	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. *, ☉ I.....	Physique.
DAMIENS, *, ☉ I.....	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. *, ☉ I.....	Chimie biologique.
SOMMELET, *, ☉ I.....	Chimie organique.
LUTZ, *, ☉ I.....	Cryptogamie et Micro- biologie.
FABRE, *, ☉ I.....	Toxicologie.
LAUNOY, O. *, ☉ I.....	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : RADAIS, O. *, ☉ I.

Professeurs honoraires : MM. BÉHAL, G. O. *, ☉ I. et DELÉPINE, O. *, ☉ I.,
 Membres de l'Institut, et GUERBET, *, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, *, ☉ I....	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. *, ☉ I.....	Pharmacodynamie.
DELABY, *, ☉ I.....	Hydrologie et Hygiène.
PICON, ☉ I.....	Minéralogie.
BACH, ☉ I.....	Microbiologie.
FLEURY, ☉ I.....	Chimie organique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, *, ☉ A.	MM. MASCRÉ, ☉ I.	MM. BEDEL, ☉ I.
PICON, ☉ I.	FLEURY, ☉ I.	RÉGNIER, ☉ I.
	BACH, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., <i>agrégé</i> , chargé des T. P. de 1 ^{re} année.....	Chimie générale.
FLEURY, ☉ I., et RÉGNIER, ☉ I., <i>agrégés</i> , chargés des travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ I.....	Micrographie.
LEROUX, ☉ I.....	Physique.
DEVAL, *, ☉ I.....	Microbiologie.
DELABY, *, ☉ I., PICON, ☉ I., et MASCRÉ, ☉ I., <i>agrégés</i> , chargés des Travaux généraux de 4 ^e année.	

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ☉ A.



A MONSIEUR A. DAMIENS

PROFESSEUR DE CHIMIE MINÉRALE A LA FACULTÉ DE PHARMACIE,
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

*Faible témoignage de profonde
et respectueuse reconnaissance.*

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'élimination du brome de l'organisme humain.

INTRODUCTION.

Nous apportons au cours de ce travail une contribution au problème de l'élimination du brome de l'organisme humain.

L'importance de cet élément dans le traitement des maladies nerveuses est classique, sans que puisse être, dans l'état actuel de la science, fournie une explication satisfaisante de son mode d'action physiologique.

La présence constante du brome dans les organismes vivants, animaux ou végétaux, ayant été démontrée, et étant aujourd'hui admise sans discussion, ainsi d'ailleurs que son extrême diffusion dans le monde vivant, la question posée présentait un intérêt assez général en nous donnant l'occasion d'apporter une documentation expérimentale complémentaire à celle qui était connue avant nous.

Plusieurs auteurs ont abordé antérieurement le problème de l'élimination du brome en opérant sur des animaux (chiens, chats, lapins) et même chez l'homme. La question restait cependant mal connue lorsque nous avons commencé notre travail. Si quelques publications sur le même sujet ont déjà été présentées, elles apparaissent fragmentaires et ne nous semblent pas avoir en réalité résolu les problèmes que nous nous étions posés, c'est-à-dire :

1° Etablir le rythme d'élimination physiologique du brome et du chlore ainsi que le rapport de ces éléments dans les urines et dans les fèces.

2° Poursuivre l'élimination provoquée par l'ingestion de quantités de ces éléments de l'ordre de grandeur de celles qui interviennent dans la thérapeutique — jusqu'au retour de la bromurie normale physiologique.

3° Corrélativement, préciser :

a) L'élimination du brome par les fèces.

b) Les variations de la bromémie et de la chlorurie.

c) Le métabolisme intermédiaire du brome au niveau de l'estomac.

En opérant sur des sujets soigneusement choisis et parfaitement surveillés, et faisant durer les observations sur des périodes très prolongées, nous pouvions espérer apporter sur l'élimination du brome une documentation assez complète pour permettre d'en attendre des résultats nouveaux.

Si notre projet primitif paraissait important, il semblait aussi particulièrement difficile à réaliser : d'abord pour des raisons techniques, liées à la délicatesse des opérations analytiques nécessaires, ensuite parce qu'il exigeait une surveillance attentive et continue des sujets en expérience. Nous avons pu cependant aboutir et terminer ce présent travail grâce à un concours de circonstances favorables.

Après avoir terminé nos études de Pharmacie, nous avons continué à nous intéresser aux travaux de laboratoire dans nos fonctions de Chef du Laboratoire de l'Hôpital psychiatrique de Saint-Dizier (Haute-Marne). De plus, nous avons été très favorisée lorsque nous avons été accueillie avec une grande bienveillance par M. le Professeur A. DAMIENS, au laboratoire de Chimie minérale de la Faculté de Pharmacie de Paris. M. A. DAMIENS nous a initiée aux recherches délicates et plus spécialement à la détermination quantitative du brome des matières organiques. Ainsi, connaissant complètement tous les détails de la méthode qu'il avait antérieurement étudiée, il nous a été possible d'organiser un centre de travail au laboratoire du D^r CHATAGNON, médecin en chef des Hôpitaux psychiatriques de la Seine, Chef de Service à la Maison-Blanche.

Grâce à l'organisation de cet hôpital où les malades restent en traitement pendant très longtemps, et aussi grâce à l'autorité du médecin en chef, nous pouvions être assurée que nos expériences seraient poursuivies sans aucune perturbation, même si nous jugions nécessaire de les continuer pendant presque une année sur les mêmes malades. Nous avons pu disposer de sujets parfaitement connus et définis au point de vue physiologique, les observer quotidiennement dans leurs chambres réservées, qui étaient contiguës au laboratoire.

Nous nous sommes occupée personnellement de tous les produits soumis à notre analyse, de même que nous avons

surveillé attentivement la nature des aliments mis en œuvre, évitant ainsi, d'une façon absolue, tout incident pouvant troubler nos résultats.

Après l'installation de notre centre de travail, nous avons continué à bénéficier des conseils de M. A. DAMIENS qui suivait assidûment nos efforts, et au laboratoire duquel étaient préparées certaines matières premières très pures, dont nous avons consommé une grande quantité, et étaient faites certaines vérifications jugées indispensables.

Avant d'aborder le détail de nos recherches, que M. le Professeur A. DAMIENS veuille trouver ici l'expression de notre infinie gratitude, nos remerciements pour son extrême bienveillance à notre égard et pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous adressons à M. le Professeur H. HÉRISSEY, qui a bien voulu faire partie du Jury, l'expression de notre profonde gratitude.

Nous exprimons notre reconnaissance à M. le Professeur Agrégé P. FLEURY qui a consenti à se joindre à M. le Professeur H. HÉRISSEY pour examiner notre mémoire.

M. R. DOLIQUE, Docteur ès-sciences, Assistant du Cours de Chimie minérale, nous a témoigné un amical intérêt : nous lui renouvelons l'expression de nos sincères remerciements.

Nous remercions également le Conseil de la Faculté de Pharmacie qui a bien voulu nous accorder, sur les fonds du legs Pousson (1936), une subvention, grâce à laquelle ce travail a pu être terminé.

HISTORIQUE.

Il nous paraît utile de faire précéder notre travail expérimental d'un résumé des documents fournis par la bibliographie, d'une part sur la question du brome normal, d'autre part sur les modalités d'intervention et d'élimination du brome par des organismes vivants.

Brome normal. — La littérature ancienne fait mention de l'existence du brome normal dans l'organisme humain.

Quoique plusieurs auteurs aient affirmé, dans la deuxième partie du 19^e siècle, la présence constante du brome dans les urines par exemple, la plupart de ces travaux ne résistent pas à une étude critique approfondie, telle qu'elle peut être faite de nos jours.

Comme conclusion d'un tel travail sur ce sujet, M. DAMIENS (*) indiquait, en 1920, que les résultats positifs sur la présence du brome normal dans les tissus donnés par GRANGE [12], RABUTEAU [26], BALDI [3], PADERI [22] et BOURCET [6], ont une valeur au point de vue qualitatif, ceux de PRIBRAM [24] étant très douteux, et ceux de JUSTUS [13] complètement faux. Les observations publiées, en 1912, par M. LABAT [16] apparaissaient alors également inattaquables au point de vue qualitatif, mais les dosages étaient faussés pour diverses raisons.

Avant la publication de ce dernier auteur, la question du brome normal était posée dans son principe, mais il n'était pas possible d'affirmer que les résultats positifs connus correspondaient toujours à la réalité. M. LABAT a eu le mérite d'utiliser une nouvelle réaction vraiment spécifique du brome par formation d'éosine à partir de fluorescéine. Il a caractérisé cet élément d'une manière certaine dans quelques cas, mais ses

(*) DAMIENS (A.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1920, **171**, 799 et 930.

DAMIENS (A.). — *Bull. Sc. pharmacol.*, 1920, **27**, 609.

DAMIENS (A.). — *Bull. Sc. pharmacol.*, 1921, **28**, 37, 85 et 205.

DAMIENS (A.) et BLAIGNAN (S.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1931, **193**, 1460.

DAMIENS (A.) et BLAIGNAN (S.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1932, **194**, 2077.

résultats paraissent inconstants, par le fait qu'ils n'étaient positifs que dans certaines expériences, et pour quelques organes.

En 1920, M. DAMIENS a démontré la présence constante du brome dans de nombreux tissus animaux, dans l'urine et dans le sang, et il a pu, par l'emploi d'une méthode suffisamment sensible et sûre de dosage, faire régulièrement des déterminations quantitatives comparables. Ainsi a été démontrée, en raison du caractère spécifique de la réaction, la présence absolument constante du brome dans les tissus vivants, et en quelque sorte l'imprégnation de l'organisme par cet élément.

Le même auteur a précisé l'importance, dans tous les travaux relatifs au brome normal, de déterminer non seulement la concentration en cet élément, mais parallèlement aussi la concentration en chlore dont il est un satellite dans la nature, ainsi que, et surtout, le rapport des concentrations mises en évidence. Ce n'est pas tant, en effet, la teneur du tissu donné en brome qui importe, si la concentration en chlore subit par rapport à elle des variations comparables.

D'où vient le brome normal ? Il est rationnel de considérer un cycle du brome dans l'organisme vivant analogue au cycle du brome dans la nature : l'élimination du brome normal est en effet fonction de la quantité de brome apportée par les aliments solides et liquides. Pour M. CHELLE [7] « la presque totalité des bromures qu'on rencontre à l'état normal dans les urines pourrait être expliquée par le seul usage des sels alimentaires ». Cependant il a été démontré que l'apport en brome des viandes de boucherie, du gibier et du poisson n'est pas négligeable ; il en est de même de l'apport en brome par les légumes dont certains, par exemple les fraises et les melons, contiennent respectivement 0,71 mg., et 9,45 mg. pour 100 de matière sèche : ces faits ont été établis par les travaux de M. A. DAMIENS et S. BLAIGNAN [8]. Les publications récentes de A. H. NEUFELD [20] et de R. PEREZ IBAÑES [23] apportent des résultats analogues.

Modalités d'intervention et d'élimination du brome par les organismes vivants. — L'existence du brome normal (bromémie et bromurie physiologique) étant nettement établie par M. A. DAMIENS, nous sommes en mesure d'envisager les principales idées contenues dans les mémoires parus, intéressant les modifications apportées à l'organisme par l'ingestion de doses

importantes (thérapeutiques) de bromures alcalins. Nous rapportons ci-dessous succinctement les publications essentielles.

En 1894, NENCKI et SCHOUROW-SIMANOWSKY [19], opérant sur des chiens porteurs de fistule gastrique auxquels ils administraient 53 grammes de bromure de sodium, ont trouvé une élimination urinaire de brome durant presque 4 mois, mais à des taux très minimes. Pour eux, le bromure de sodium, tout au moins en présence d'une administration insuffisante de chlorure de sodium, est retenu par l'organisme et utilisé comme substituant du chlorure de sodium. Les auteurs se servent pour le dosage du brome de la méthode de E. BERGLUND [4], légèrement modifiée.

En 1897, FLECHSIG et LAUDENHEIMER [10], recherchant les modalités d'élimination des bromures ingérés par l'organisme humain, concluent à une variation individuelle dans les phénomènes de rétention et d'élimination des dits bromures.

En 1898, KUNKEL [15], administrant à des chiens et des chats du bromure de potassium, conclut que l'accumulation et la rétention du brome s'effectuent surtout dans le sang, lequel restituerait en échange une partie de son chlorure de sodium ; il constate en outre une faible élimination du brome par l'urine.

FESSEL (1899) [9], recherchant le comportement du brome dans les organismes animaux et opérant sur des chiens (recherches seulement qualitatives), aboutit aux conclusions suivantes : le brome est retenu dans l'organisme ; son élimination subit des oscillations et s'accompagne d'une forte élimination simultanée de chlorure de sodium. L'administration de fortes doses de chlorure de sodium accélère la rapidité d'élimination de brome.

En 1906, VON WYSS [28] soutient que les sujets d'expérience ne livrent dans leurs urines qu'une faible proportion des bromures ingérés, le tiers ou la moitié des fortes doses, les 2/3 des petites doses échappent à l'analyse. Il précise l'importance du chlore dans l'organisme et n'admet par la théorie de NENCKI soutenant que le brome remplace dans le sang et les tissus une certaine proportion des atomes de chlore.

En 1910, puis en 1931, E. FREY [11], comparant les rapports de concentration du brome dans le sang et dans l'urine, estime que les reins ne différencient pas le chlore du brome lors de son élimination et que l'on arrive ainsi à une rétention du brome aux dépens du chlore.

FREY utilise, pour le dosage du brome, la méthode décrite par MISLOWITZER [18] en se servant de l'arrangement de LAUTENSCHAGER.

En 1925, H. BERNHARDT et H. UCKO [5] étudient le brome des organismes vivants, puis, en 1934 et 1936, H. UCKO [27] publie les chiffres qu'il considère comme normaux pour l'élimination physiologique du brome par les urines ; il rapporte en outre les taux de brome éliminé pendant 24 heures, après injection intra-veineuse de 1 g. de bromure de sodium, ainsi que des moyennes d'élimination de très petites doses de bromure de sodium ingérées par un chien.

H. UCKO [27] détruit la matière organique par de la soude et utilise pour la caractérisation du brome la réaction de Baubigny (formation d'éosine par le brome et la fluorescéine) modifiée par lui.

En 1926, M. APPELMANNS [1], expérimentant sur des lapins, précise surtout la rapidité de diffusion du brome injecté dans le sang et son passage dans l'urine ; il insiste sur la rétention du brome dans certains tissus (muqueuses digestives par exemple) et critique les conceptions de E. FREY. L'auteur emploie pour caractériser le brome la réaction de BERGLUND modifiée.

KNUD MÖLLER [14], étudiant en 1932 la cause de la rétention du brome, conclut que chlorures et bromures sont éliminés dans l'urine dans le même rapport quantitatif dans lequel ils se trouvent dans le sérum. L'élimination totale des bromures dépend non seulement de la quantité administrée, mais aussi du bilan de chlore de l'organisme dans le moment donné. Chlorures et bromures sont éliminés par les reins comme s'il s'agissait d'un seul et même ion. KNUD MÖLLER titre le brome par iodométrie.

QUASTEL et YATES [25], en 1934, suivent le rythme de disparition du brome sanguin à la suite d'injections intraveineuses d'une solution de bromure de sodium et constatent la rapidité de diffusion du brome sanguin dans les tissus. Ils notent que le maximum du brome urinaire après 24 heures est seulement de 11 p. 100 de la totalité du brome injecté.

Il y a, lors de l'ingestion par voie buccale, de grande différences entre les sujets.

Dans la méthode de YATES [29], les halogènes sont oxydés par un mélange d'acide chromo-sulfurique. YATES opère en milieu à pH défini et à froid. Dans ces conditions tout le brome

est libéré et dosé par iodométrie. Le chlore n'est pas touché et l'iode est transformé en iodate.

Pour BAIRD HASTING (1931) [2], l'élimination de bromures et chlorures n'est pas tout à fait proportionnelle à la concentration de ces ions dans le sérum.

Dans une revue générale, Mlle L. OLSZYCKA [21] (1935) rappelle les méthodes utilisées pour le dosage du brome dans les substances biologiques et rapporte ses recherches personnelles.

Th. LEIPERT (1935 [17] étudie l'élimination urinaire du brome et du chlore et rapporte ses expériences sur la teneur du sang en brome et en chlore. Il montre que tout sang normal renferme du brome et donne les chiffres suivants : de 1 mg.,6 à 4 mg. pour 1000. Toute urine normale renferme du brome, le chiffre en oscille chez l'homme normal entre 3 et 5 mg. par jour. Il y a un parallélisme entre l'élimination du brome et du chlore et une dépendance de leur concentration dans le sang. Les recherches de LEIPERT portent sur des hommes chez lesquels il étudie également les teneurs en brome et en chlore du suc gastrique et il insiste, comme l'avait fait M. A. DAMIENS 15 ans plus tôt, sur l'importance qu'il y a à considérer simultanément le métabolisme du brome et du chlore. Ces deux éléments se comportent d'une façon remarquablement analogue *in vivo* à la condition d'être à l'état d'anion (l'élimination du brome se fait d'une manière, en principe, identique à celle du chlore).

Th. LEIPERT oxyde les matières organiques par un mélange de sulfate d'argent, d'acide chromique et d'acide sulfurique. Les iodures sont retenus à l'état d'iodates, le chlore et le brome libérés sont aspirés dans une solution de soude. Le bromate formé est évalué par iodométrie.

De cet aperçu historique, il résulte que les données acquises sont fragmentaires et incomplètes, n'étant qu'exceptionnellement obtenues chez l'homme. Il nous a donc paru nécessaire, pour ces raisons essentielles, d'entreprendre une étude rigoureuse et complète de la question de l'élimination du brome chez l'être humain.

BIBLIOGRAPHIE.

1. APPELMANNS, M. — *Arch. intern. Pharmacodynamie*, 1926, **31**, 231.
 2. BAIRD HASTINGS, N. HARKINS et H. LIU. — *J. of Biol. Chem.*, 1931, **95**, 681.
 3. BALDI, D. — *Arch. italiennes de Biol.*, 1898, **29**, 353.
 4. BERGLUND, E. — *Z. für anal. Chem.*, 1885, **24**, 184.
 5. BERNHARDT, H. et UCKO, H. — *Biochem. Zeitschr.*, 1925, **155**, 174 et 1926, **170**, 459.
 6. BOURCET. — *Thèse Doctorat Médecine*, Paris, 1900.
 7. CHELLE, L. — *Bull. Soc. Pharm., Bordeaux*, 1914, **54**, 19.
 8. DAMIENS, A. et BLAIGNAN, S. — *C. R. Acad. Sc.*, 1931, **193**, 1460 et 1932, **194**, 2077.
 9. FESSEL, F. — *Münchener medicinische Wochenschrift*, 1899, **30**, 1270.
 10. FLECHSIG, M. et LAUDENHEIMER. — *Centralblatt für innere Medizin*, 1897, **18-25**, 627.
 11. FREY, E. — *Dent. Med. Wochensch.*, 1910, **36**, 1521.
— *Z. exp. Path. u. Ther.*, 1911, **8**, 29.
— *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1931, **163**, 393 et 399.
 12. GRANGE. — *C. R. Acad. Sc.*, 1851, **33**, 627 et 1852, **34**, 332.
 13. JUSTUS. — *Virchow's Archiv*, 1907, **190**, 524.
 14. KNUD MÖLLER, O. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1932, **165**, 244, *Biochem. Zeitschr.*, 1932, **245**, 282.
 15. KUNKEL. — *Sitzungsberichte der physikalisch-medicinischen gesellschaft zu Würzburg*, 1898, p. 42.
 16. LABAT, A. — *C. R. Acad. Sc.*, 1913, **156**, 255. *Bull. Soc. Chim.*, 1911, **9**, 393.
 17. LEIPERT, Th. et WATZLAWEK. — *Zeit. f. physiol. Chem.*, 1934, **226**, 108.
— *Biochem. Zeitschr.*, 1935, **280**, 416 et 434.
 18. MISLOWITZER, E. — *Biochem. Zeitschr.*, 1925, **159**, 68.
 19. NENCKI, M. et SCHOUMOW-SIMANOWSKY, E. O. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1894, **34**, 313.
 20. NEUFELD, H. A. — *Canadian j. of research.*, Sec. B, vol. 14, mai 1936.
 21. OLSZYCKA, L. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 852.
 22. PADERI. — *Bull. Soc. Méd. et Chir. de Pavie*, 1898.
 23. PEREZ-IBAÑEZ, R. — *Le Brome dans la farine et le grain*. Rosario.
 24. PRIBRAM, E. — *Z. f. physiol. Chem.*, 1906, **49**, 457.
 25. QUASTEL, J.-H. et YATES, E.-D. — *The Bioch. J.*, 1934, **28**, 1530.
— *Gazette hebdom. de Médec. et de Chirurg.*, 1868, 582.
 26. RABUTEAU. — *Elém. de Toxicologie*, Paris, 1873, 759. *C. R. Soc. biol.*, 1868, **5**, 90-91.
 27. UCKO, H. — *C. R. Soc. biol.*, 1934, **116**, 48-50.
— *The Bioch. J.*, 1936, **30**, 992.
 28. VON WYSS, H. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1906, **55**, 263 ; 1908, **59**, 186 ; *Med. Klinik*, 1910, 948.
 29. YATES, E. — *The Bioch. J.*, 1933, **27**, 1763.
-

TECHNIQUE CHIMIQUE.

I. — Méthode analytique.

Nous avons utilisé pour le dosage du brome la méthode de M. A. DAMIENS.

Nous avons adapté certaines opérations selon l'état liquide ou solide des substances à traiter, en évitant autant que possible les causes d'erreurs prévisibles dans chaque essai.

Les principes directeurs de ces recherches comprennent :

- 1° La destruction de la matière organique.
- 2° L'isolement du brome et du chlore.
- 3° Le dosage du brome.
- 4° Le dosage du chlore.
- 5° La correction des rapports brome-chlore.

1° DESTRUCTION DE LA MATIÈRE ORGANIQUE.

Le modus operandi diffère selon les substances envisagées :

a) *Urines*. — La prise d'essai varie selon les prévisions de la teneur en brome (bromurie physiologique ou bromurie thérapeutique par exemple). On opère sur des quantités allant de 5 à 60 centimètres cubes d'urine, et plus ordinairement de 10 à 20 centimètres cubes. Les urines sont placées dans une capsule d'argent. Si l'on opère sur 20 centimètres cubes d'urine, on dissout les sels alcalins dans les proportions suivantes : 3 g. de nitrate de potassium pur et 7 grammes de carbonate de sodium anhydre pulvérisé. La capsule est portée à l'étuve à 100°, où la matière organique fortement alcalinisée est desséchée. Dans la suite, la combustion de la substance organique est réalisée au four à moufle à une température aussi peu élevée que possible, afin d'éviter la fusion des sels. La masse saline se boursoufle surtout à la périphérie, blanchit ou verdit. Ce phénomène étant terminé, on élève la température jusqu'au rouge naissant que l'on maintient pendant 10 à 15 minutes, en

faisant tourner la capsule sur son axe de temps en temps, de manière à présenter chacune de ses parties aux régions les plus chaudes du four. La masse saline n'est cependant jamais parfaitement blanche, mais reste poreuse ; elle est facilement soluble dans l'eau distillée bouillante dont on fait intervenir 50 à 100 centimètres cubes environ.

On filtre la solution en évitant qu'elle se refroidisse au-dessous de 50° pour éviter la cristallisation du carbonate de sodium ; on recueille dans un vase à précipiter de 500 centimètres cubes ; elle renferme les halogènes à l'état de sels alcalins à côté de nitrate, de nitrite et de carbonate de sodium.

b) *Sang*. — Nous opérons primitivement sur le sang desséché à l'étuve, mais en raison de la durée et des difficultés opératoires, nous avons pratiqué ainsi : une ponction veineuse recueille dans une seringue graduée une quantité précise de sang de 5 à 30 cm³ selon les cas. Le contenu de la seringue est versé dans une capsule d'argent contenant les proportions suivantes de sels alcalins : 8 grammes de nitrate de potassium et 17 grammes de carbonate de sodium anhydre pour 5 centimètres cubes de sang. On incorpore la poudre au sang et on rend très homogène la masse pâteuse qui, à la fin de l'opération, devient pulvérulente. On la porte directement au four à moufle. Les précautions concernant la température du moufle doivent être strictement observées. La masse se boursoufle puis devient poreuse ; lorsqu'elle est blanc jaunâtre ou rosée, l'opération est terminée. La solubilité dans l'eau distillée bouillante est très grande. La quantité d'eau qui doit intervenir est en rapport avec la quantité de la prise d'essai. Nous utilisons pour la recueillir un vase à précipiter de 800 à 1.000 cm³.

c) *Fèces*. — Les matières fécales sont isolées, puis placées à l'étuve, rassemblées durant un certain nombre de jours ; leur poids est noté, puis on les pulvérise au mortier. On prélève alors une prise d'essai d'au moins 15 grammes, on l'incorpore à la poudre alcaline dans les proportions suivantes : 75 g. de nitrate de potassium et 120 g. de carbonate de sodium sec. Lorsque la poudre est très fine, elle est versée dans une capsule d'argent, on broie alors dans le mortier utilisé au cours de l'opération précédente 10 g. du même carbonate de sodium réservé afin d'entraîner toutes particules organiques ou autres, et l'on dispose cette poudre en couche légère à la surface du contenu de la capsule. La capsule est portée au four à moufle.

La masse saline se boursoffle peu, elle ne devient jamais très blanche et reste jaunâtre dans le cas d'une alimentation normale chlorurée, mais est parfaitement blanche dans le cas d'une alimentation lactée. Sa solubilité dans l'eau distillée bouillante est grande mais en raison de l'état colloïdal la filtration est très lente : nous opérons alors à la trompe à vide et recueillons ensuite dans des vases à précipiter de 1000 cm³. Nous reviendrons ultérieurement sur certaines difficultés opératoires.

d) *Liquide gastrique.* — On opère de la même façon que pour l'urine. Immédiatement après le tubage gastrique, on additionne le liquide retiré de sels alcalins dans les proportions suivantes : pour une prise de 200 cm³, on prend 15 g. de nitrate de potassium et 35 g. de carbonate de sodium sec.

2° ISOLEMENT DU BROME ET DU CHLORE.

Ces deux éléments se trouvent en présence de très grandes quantités de sels étrangers ; la caractérisation du brome étant difficile dans ces conditions, il faut les en éliminer.

La solution précédente est neutralisée par de l'acide nitrique exempt de brome, introduit goutte à goutte au moyen d'un entonnoir à long tube dont l'extrémité plonge au fond du vase à précipiter contenant le liquide. Le dégagement du gaz carbonique étant très lent, on évite ainsi les projections de liquide que produirait une vive effervescence. Le vase à précipiter est du reste recouvert d'une plaque de verre. Cette opération est longue et de durée variable selon la masse saline utilisée. Pour 200 à 400 cm³, elle demande environ 24 heures pour être parfaitement conduite. La neutralité étant obtenue, on ajoute un excès de 2 à 3 centimètres cubes d'acide nitrique.

La solution ainsi acidifiée doit être incolore et limpide. Si elle ne l'est pas, on la filtre. On en précipite ensuite les halogènes par une solution décimale de nitrate d'argent employée en excès. On porte le liquide à l'ébullition pendant 10 minutes, puis au bain-marie pendant 3 heures, pour rassembler le précipité. On abandonne au refroidissement pendant une nuit, on filtre la liqueur surnageante sur un filtre sans cendres, en ayant soin d'entraîner le moins possible de précipité, celui-ci devant rester dans le vase où on l'a formé. La liqueur filtrée est recueillie. Le précipité argentique est dense et massif, lorsque la quantité de chlorures est prédominante ; il se montre

plus grenu, comme poussiéreux, lorsque les bromures sont en forte proportion. Il est lavé par décantation à 5 ou 6 reprises avec 10 centimètres cubes d'eau distillée dans chaque opération. Les eaux de lavage sont jointes à la liqueur filtrée. Il faut obtenir la disparition de toute acidité des eaux de lavage. Nous avons effectué toutes les manipulations où intervenait le précipité argentique en opérant dans une chambre noire à la lumière diffuse.

Lorsque le lavage est terminé, on est donc en présence :

1° D'un précipité d'halogénures d'argent, qui sera utilisé pour le dosage du brome,

2° D'un liquide dans lequel on dosera l'excès d'argent, ce qui permettra de connaître, par différence, la quantité de chlore intervenue à l'origine de l'opération.

3° DOSAGE DU BROME.

Il est réalisé à partir du précipité argentique qui se trouve dans le vase où il a été formé. On y ajoute les quelques parcelles qui ont pu être recueillies sur le filtre, en les entraînant au moyen d'un jet très fin d'eau distillée utilisant seulement environ 3 à 4 centimètres cubes.

On dépose un fragment de zinc et 3 gouttes d'acide sulfurique pur ; les sels d'argent sont réduits, le métal est libéré et les halogènes entrent en solution à l'état d'acides et de sels de zinc. Le liquide est filtré sur un très petit filtre de papier et reçu dans un tube spécial bouché à l'émeri. Le précipité d'argent réduit est lavé par quelques centimètres cubes d'eau distillée ; les eaux de lavage sont réunies à la solution dans le tube et le volume du liquide est finalement amené à 10 centimètres cubes. C'est sur ce liquide ou sur une fraction de celui-ci, si l'on suppose une forte concentration en brome, que l'on recherche cet halogène. On utilise à cette fin une réaction due à MM. DENIGÈS et CHELLE et basée sur l'emploi d'un réactif à base de fuschine décolorée par l'acide sulfurique dont la composition est la suivante :

Solution de fuchsine au 1/1000°, 10 cm³.

Acide sulfurique au 1/20° en volume, 100 cm³.

La liqueur se décolore presque complètement au bout d'une heure.

La technique employée, qui est celle de ces auteurs, légèrement modifiée est la suivante :

A 10 centimètres cubes de la solution étudiée, on ajoute successivement :

0 cm³,4 d'acide chlorhydrique
2 cm³, d'acide sulfurique à 66° Bé

On laisse refroidir et on ajoute alors :

0 cm³,4 d'une solution de chromate de potassium à 10 p. 100.

On agite, puis on laisse en repos 20 minutes ; enfin on ajoute :

2 cm³ de réactif à la fuchsine sulfurique
2 cm³ de chloroforme

On agite vivement pendant 30 secondes et on abandonne au repos. Le chloroforme prend une coloration violacée ou violette en présence de brome. La coloration du chloroforme s'atténue assez rapidement surtout sous l'influence de l'élévation de température ; les tubes ainsi que les témoins ne peuvent être conservés. L'intensité de la teinte est évaluée en effet par comparaison, en établissant pour chaque essai ou série d'essais une gamme de tubes témoins (tubes spéciaux calibrés à fond plat) renfermant de 0 mg.,01 à 0 mg.,10 de brome à l'état de bromure alcalin. On utilise pour leur préparation une solution de bromure de potassium renfermant 14 mg.,875 de sel pur pour 1000 centimètres cubes. Chaque centimètre cube correspond donc à 0 mg.,01 de brome. La lecture s'opère à la lumière solaire diffuse, la sensibilité du dosage est telle que l'on évalue très aisément le centième de milligramme lorsque la lecture est faite dans l'échelle établie, c'est-à-dire de 0 mg.,01 et 0 mg.,10. L'emploi du colorimètre est inutile. Les lectures à la lumière artificielle, quoique possibles, fournissent des résultats moins précis.

4° DOSAGE DU CHLORE.

Dans la liqueur, séparée du précipité argentique aux dépens duquel a été opéré le dosage du brome, se trouve un excès de nitrate d'argent ; celui-ci est dosé à l'aide d'une solution décimale de sulfocyanure d'ammonium en présence d'alun de fer comme indicateur. On opère sur des quantités variables : 20, 50, 100 centimètres cubes selon la teneur envisagée. Par différence, on calcule la quantité de solution décimale de

nitrate d'argent qui a été nécessaire au précipité des halogènes. La teneur en brome ayant été déterminée antérieurement, on calcule aisément la quantité de nitrate d'argent nécessaire à sa précipitation, ces données permettent d'évaluer exactement la quantité d'ions chlore intervenue dans l'essai.

Ayant fait d'une part le dosage du brome, d'autre part celui du chlore, nous établissons les rapports Brome/Chlore. Pour que la lecture soit plus démonstrative, nous faisons le rapport 1000 Br/Cl.

5° CORRECTION DES RAPPORTS BROME/CHLORE.

Dans le cas de l'élimination normale, la quantité de nitrate d'argent nécessaire à la précipitation du brome est infiniment faible vis-à-vis de celle qui correspond au chlore. Aussi établissons-nous directement le rapport $1000 \frac{\text{Br}}{\text{Cl}}$ sans apporter aucune correction à la valeur de Cl.

Il n'en est plus de même lorsque le rapport du brome au chlore s'élève énormément à la suite de la saturation de l'organisme par de grosses quantités de brome.

Lors du dosage du chlore par la solution de $\text{NO}_3\text{Ag} \frac{\text{N}}{10}$ le brome, en effet, se précipite à l'état de BrAg à côté de ClAg . On commet donc une erreur par excès sur le dosage du chlore, et, par suite, sur l'évaluation du rapport $\rho = 1000 \frac{[\text{Br}]}{[\text{Cl}]}$ où $[\text{Br}]$ et $[\text{Cl}]$ expriment respectivement, en milligrammes, les poids de brome et de chlore contenus dans un volume donné de liquide.

Nous nous sommes proposé de déterminer à partir de quelle valeur du rapport ρ la « correction de brome » devenait indispensable pour maintenir les erreurs sur les vraies valeurs $\rho_{\text{corr.}}$ de ce rapport en-deçà d'une limite acceptable.

Un calcul assez simple montre que l'erreur ϵ commise sur $\rho_{\text{corr.}}$ exprimée en p. 100 de $\rho_{\text{corr.}}$, est égale, en fonction de ρ , à :

$$\epsilon = 0,0443 \rho$$

Ce calcul suppose seulement que les lectures de burette à nitrate d'argent sont diminuées d'une « correction de brome » à raison de 0 cm³,125 $\text{NO}_3\text{Ag} \frac{\text{N}}{10}$ par milligramme de brome contenu dans la prise d'essai.

Le tableau ci-dessous montre que si la correction est superflue pour les faibles valeurs de $\rho = 1000 \frac{[\text{Br}]}{[\text{Cl}]}$, elle devient indispensable dès que ce rapport atteint la valeur 100.

ρ $= 1000 \frac{[\text{Br}]}{[\text{Cl}]}$	ϵ (Erreur p. 100 sur ρ corrigé)
—	—
1	0,0443
10	0,443
100	4,43
1000	44,3

6° CORRECTION DUE A LA PRÉSENCE POSSIBLE D'IODE.

M. A. DAMIENS ayant montré que jusqu'à 0 mg.,50 l'iode est dissimulé au cours de la réaction et que c'est seulement au-dessus de cette quantité qu'il gêne pour la réaction, nous n'en avons pas tenu compte dans nos recherches.

II. — Purification des réactifs.

M. A. DAMIENS a insisté sur l'importance capitale d'une purification aussi complète que possible des sels minéraux et des produits employés au cours d'une réaction d'une telle sensibilité. Nous avons utilisé des produits purs que nous avons préalablement essayés. Nous nous sommes servi du nitrate de potassium Poulenc (R. P.) pour analyse, de carbonate de sodium Poulenc (R. P.) anhydre pour analyse, de l'acide nitrique ordinaire à 36° Bé (densité 1,33) exempt de chlore qui a été purifié par distillation dans un appareil de quartz en présence de nitrate d'argent, la distillation étant conduite avec précaution et lentement, le premier et le dernier dixième étant rejetés.

Le nombre de nos analyses a été important — plus de 1.500. Nous rapportons 1.320 résultats dans ce travail. Les quantités de chacun des réactifs utilisés ont été également considérables. Aussi les avons-nous constamment soumis à des essais à blanc, tout comme, du reste, l'eau distillée employée dans les réactions. Notre expérimentation s'est étendue au mélange de ces réactifs dans les proportions intervenant dans chacune des réactions.

Nous avons utilisé les filtres sans cendres Durieux, lavés à

l'eau distillée bouillante jusqu'à cessation de tout précipité par le nitrate d'argent.

En ce qui concerne le chlore, la purification a été presque aussi absolue que pour le brome. Le carbonate de sodium dont nous nous sommes servi ne renfermait que des traces infinitésimales et indosables de chlore. Ces quantités étant minimes, nous n'en avons pas tenu compte dans les calculs définitifs.

III. — Conclusion.

Cette méthode de dosage du brome est d'exécution délicate mais s'est montrée d'une précision rigoureuse et constante. Elle est sensible à 0 mg.,005.

Des essais préliminaires sur des solutions de bromures alcalins de titre connu nous ont donné des résultats constants, les coefficients d'erreur étant ceux signalés par M. A. DAMIENS.

L'expérimentation sur des matières organiques (urines, sang, liquide gastrique, fèces) contenant des quantités déterminées de brome va nous prouver la valeur rigoureuse de la méthode, mais l'on ne saurait trop insister sur la nécessité de suivre scrupuleusement et très exactement les indications ci-dessus énumérées.

L'ÉLIMINATION DU BROME PAR LES URINES.

A. — Résultats expérimentaux.

Ayant pris pour objectif l'étude de l'élimination du brome après ingestion de bromure en quantité massive dans un but thérapeutique, notre expérimentation devait être précédée d'une étude du rythme « d'élimination normale du brome ». En observant comparativement, et pendant un temps très long, des sujets judicieusement choisis et soumis à une alimentation normale, nous devons connaître le rythme d'élimination et observer, le cas échéant, les minima, les moyennes et les maxima. On pouvait ainsi penser, a priori, qu'une sorte d'équilibre s'établirait et serait mis en évidence par nos analyses entre l'absorption et l'élimination, l'organisme retenant une certaine quantité de produit. Ces remarques s'appliquent également au chlore et au rapport du brome au chlore.

En possession des résultats ainsi envisagés et connaissant ce que nous appelons l'équilibre normal, nous pouvions aborder l'étude de l'élimination de fortes doses introduites brutalement dans l'organisme. Nous avons donc examiné le rythme de l'élimination jusqu'à retour à l'équilibre normal considéré comme témoin

Nous exposerons les résultats obtenus dans les deux voies suivies :

1° Détermination de l'équilibre normal de l'élimination.

2° Détermination du rythme d'élimination urinaire de doses thérapeutiques.

a) Faibles doses (1 g. de bromure de sodium ingéré).

b) Doses moyennes répétées.

en indiquant au préalable les conditions d'étude dans lesquelles nous nous sommes placée.

CONDITIONS D'ÉTUDE. — Nos expériences portent sur trois femmes :

La première, Ti., 18 ans, a un fonctionnement rénal normal.

La deuxième, Ra., 45 ans, a également un fonctionnement rénal normal.

La troisième, To., 42 ans, présente de la polyurie et une très légère albuminurie.

Les deux premiers cas ont été utilisés pour la recherche des éliminations physiologique et thérapeutique de brome — le troisième nous a servi seulement à l'établissement de l'élimination physiologique.

Les prises d'essai sont faites dans les conditions suivantes :

1° Urines. — Sur le total des 24 heures. Les prises varient en volume selon les teneurs présumées en brome et sont répétées tous les jours à l'exception des périodes menstruelles.

2° Sang. — Les prises sont effectuées à la seringue montée, par ponction veineuse sur le sujet à jeun, à intervalles rapprochés. Nos sujets s'y sont prêtés de fort bonne grâce. Au même moment était pratiqué le tubage gastrique.

3° Tubage gastrique. — A l'aide d'une sonde œsophagienne introduite par voie nasale, nous avons fait pénétrer dans l'estomac à jeun une certaine quantité d'eau distillée exempte de brome : 300 à 400 centimètres cubes dans nos premiers essais, 200 centimètres cubes dans la suite. Grâce à la sensibilité de la méthode de dosage, il nous a été possible en effet d'opérer sur une prise réduite de liquide gastrique dilué. L'instillation dure quelques secondes et, par siphonage, le liquide est immédiatement recueilli dans un vase à précipiter et est ensuite traité comme il a été dit plus haut. La quantité de liquide retirée est variable, se rapprochant plus ou moins de la quantité introduite, elle est faite d'un liquide blanc opalin contenant en suspension des flocons et des filaments de mucus plus ou moins concrétés et obstruant parfois le tube de caoutchouc, nécessitant alors une aspiration, facilement pratiquée à l'aide d'une seringue de 20 cm³.

Cette technique, que nous pouvons dénommer « au suc gastrique dilué », est beaucoup plus simple et surtout plus rapide que la mise en œuvre du repas d'épreuve, les quantités de suc gastrique retirées sont beaucoup moins considérables que lors de l'administration du repas d'épreuve mais elles suffisent amplement pour établir le rapport Brome/Chlore dans cette sécrétion.

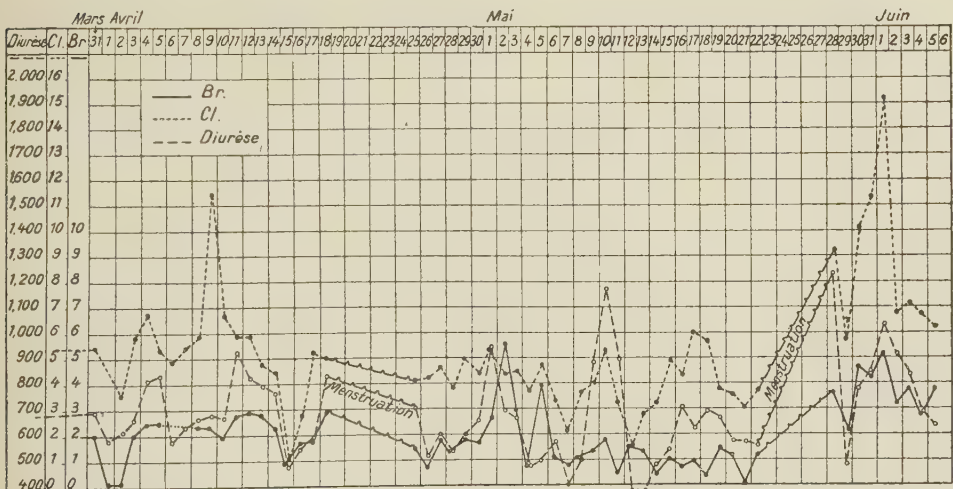
4° Fèces. — Nous avons recueilli à l'émission les matières fécales séparées de l'urine. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

I. — Détermination de l'équilibre normal de l'élimination.

Il était du plus haut intérêt d'établir le caractère continu de l'élimination de l'ion Br par les urines, et ce point étant établi, de rechercher à quel taux moyen se fait cette élimination.

1^{er} Cas. — Mlle Ti., 18 ans, pèse 69 kilogs, a une taille de 1 m. 71.

L'exploration systématique de ses fonctions rénales révèle une diurèse régulière peu abondante, oscillant entre 375 cm³ et 1.200 cm³ par jour. L'urine est claire, ambrée et normale au point de vue cytologique et chimique. La concentration uréique est de 21 g. pour 1000 cm³ (dosage pondéral au xanthydrol). La constante d'AMBARD est de 0,067. Les épreuves des éliminations colorées, en particulier celle de la phénol-sulfonéphtaléine, permettent d'obtenir en 70 minutes 60 p. 100 de la quantité injectée (injection intra-musculaire). L'épreuve du rythme en échelons de l'élimination chlorurée révèle une élimination normale ; à noter qu'au cours de cette épreuve l'ingestion des 10 g. de chlorure de sodium pur n'a pas été précédée de mise au régime lacté de la patiente, mais a été administrée en surcharge au régime normal chloruré, lequel a été poursuivi.



COURBE 1.

Elimination urinaire normale physiologique du brome et du chlore et inscription de la diurèse chez Ti..... Les échelles pour le brome, le chlore et la diurèse sont analogues pour les courbes 1, 2 et 3.

TABLEAU I.
Elimination urinaire normale du brome chez Ti...

Dates	Urine.					
	Diurèse en cm ³	Brome en mg.	Chlore en g.	Rap- port 1000 Br/Cl	Brome Concen- tration p. 1000 (*) en mg.	Chlore Concentra- tion p. 1000 (*) en g.
31 Mars	690	2,07	5,437	0,38	3	7,88
1 ^{er} Avril .	580	0,145	4,529	0,03	0,25	7,81
2 — ..	615	0,153	3,580	0,43	0,25	5,822
3 — ..	660	1,98	5,857	0,38	3	8,875
4 — ..	815	2,445	6,712	0,36	3	8,236
5 — ..	830	2,49	5,397	0,46	3	6,503
6 — ..	570	Accident	4,856			8,52
7 — ..	630	—	5,457			8,662
8 — ..	660	2,31	5,857	0,39	3,5	8,875
9 — ..	675	2,362	11,414	0,26	3,5	16,9
10 — ..	660	1,98	6,607	0,29	3	10,011
11 — ..	925	2,775	5,910	0,46	3	6,39
12 — ..	825	2,887	5,857	0,49	3,5	7,1
13 — ..	790	2,765	4,767	0,57	3,5	6,035
14 — ..	755	2,265	4,449	0,50	3	5,893
15 — ..	482	0,964	1,097	0,8	2	2,485
16 — ..	540	1,62	2,760	0,58	3	5,112
17 — ..	585	1,755	5,233	0,33	3	8,946
18 — ..	830	2,905	5,009	0,57	3,5	6,035
25 — ..	705	1,41	4,104	0,34	2	5,822
26 — ..	510	0,765	4,2	0,18	1,5	8,236
27 — ..	600	1,8	4,6	0,39	3	7,668
28 — ..	530	1,325	3,8	0,35	2,5	7,171
29 — ..	595	1,785	4,984	0,35	3	8,378
30 — ..	653	1,632	4,404	0,37	2,5	6,745
1 ^{er} Mai ..	940	2,60	5,359	0,48	2	5,68
2 — ..	695	5,56	4,391	1,27	8	6,319
3 — ..	665	2,992	4,485	0,67	4,5	6,745

(*) La concentration est rapportée à 1000 cm³. Cette observation est valable pour les tableaux suivants, sauf les tableaux VIII, IX, X et XI relatifs aux fèces (dans ces cas, la concentration est rapportée à 1000 g.).

TABLEAU I (Suite).

Dates	Urine.					
	Diurèse en cm ³	Brome en mg.	Chlore en g.	Rap- port 1000 Br/Cl	Brome Concen- tration p. 1000 en mg.	Chlore Concentra- tion p. 1000 en g.
4 Mai ..	475	0,712	3,709	0,19	1,5	7,81
5 — ..	495	3,96	4,709	0,84	8	9,514
6 — ..	570	1,14	3,318	0,34	2	5,822
7 — ..	395	0,79	2,159	0,36	2	5,467
8 — ..	500	1	3,692	0,25	2	7,384
9 — ..	880	1,32	4,061	0,32	1,5	4,615
10 — ..	1170	1,755	5,316	0,33	1,5	4,544
11 — ..	895	0,447	3,240	0,13	0,5	3,621
12 — ..	375	1,5	1,506	0,97	4	4,018
13 — ..	375	1,312	2,795	0,46	3,5	7,455
14 — ..	475	0,475	3,203	0,18	1	6,745
15 — ..	535	1,07	4,9	0,21	2	9,159
16 — ..	705	0,705	4,344	0,16	1	6,177
17 — ..	625	0,937	6,053	0,15	1,5	9,686
18 — ..	690	0,345	5,633	0,08	0,5	8,165
19 — ..	660	1,485	3,795	0,39	2,25	5,751
20 — ..	572	1,144	3,533	0,32	2	6,177
21 — ..	565	0,014	3,027	0,045	0 25	5,538
22 — ..	550	1,10	3,709	0,29	2	6,745
28 — ..	1230	3,69	9,256	0,39	3	7,526
29 — ..	475	2,137	5,733	0,37	4,5	12,07
30 — ..	775	4,65	10,169	0,45	6	13,135
31 — ..	844	4,22	11,385	0,37	5	13,49
1 ^{er} Juin ..	1030	5,15	15,284	0,33	5	14,839
2 — ..	910	3,185	6,784	0,46	3,5	7,455
3 — ..	830	3,735	7,130	0,52	4,5	8,591
4 — ..	685	2,74	6,711	0,40	4	9,798
5 — ..	630	3,78	6,221	0,66	6	9,017

C'est donc sur un rein de fonctionnement physiologique normal que vont porter nos recherches du brome urinaire (Courbe 1 et Tableau I).

Au cours d'essais préliminaires, du 28 février au 19 mars, nous avons toujours trouvé qualitativement du brome dans ces urines ; c'est alors que, du 31 mars au 5 juin, nous avons dosé les quantités éliminées par jour, sans modifier en quoi que ce soit le régime alimentaire hospitalier. Le brome est calculé en ions Br et ses taux sont consignés sur la courbe I et le tableau 1. Le brome est éliminé quotidiennement. Les oscillations journalières de la bromurie sont assez fortes, allant de 0 mg.,014 à 5 mg.,56 ; la moyenne d'élimination est de 2 mg. environ par 24 heures. Les rares résultats négatifs, au début de nos essais, étaient dus à la petitesse de nos prises, alors que nous ne pouvions pas renouveler nos expériences. La courbe d'élimination s'inscrit en oscillations moins amples que celles du chlore ; elle lui est dans l'ensemble comparable.

La concentration du chlore est assez constante ; 7 g.,66 est la valeur moyenne de nos observations, entre les valeurs extrêmes suivantes : 3 g.,6 et 16 g.,9 (le chiffre de 2 g.,48 du 15 avril est lié à un processus passager d'intoxication alimentaire).

La concentration du brome est elle aussi relativement constante, en moyenne 2 mg.,89. Elle s'étage toutefois de 0 mg.,25 à 8 mg. Nous voyons dans l'épreuve de concentration bromique un appoint important d'appréciation de la valeur fonctionnelle du rein, absolument comparable à l'épreuve des chlorures.

La teneur en brome du sang total a été effectuée d'autre part à intervalles assez éloignés, elle montre une constance remarquable ; elle est consignée ainsi qu'il suit :

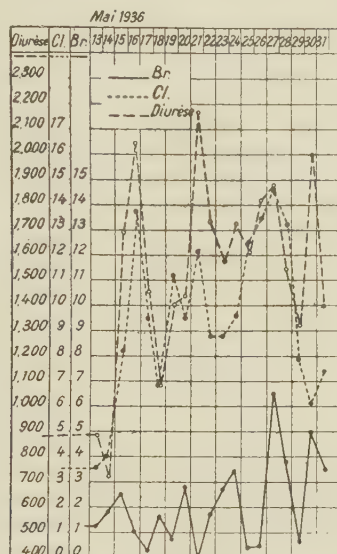
	Cl en mg. p. 1000 cm ³	Br en mg. p. 1000 cm ³	1000 Br/Cl
3 mai	3170	2,8	0,88
20 mai	2970	2,4	0,81

2° Cas. — Ra., 45 ans, taille 1 m. 63, poids 47 kg.,8.

A l'exploration fonctionnelle des reins : diurèse irrégulière et abondante oscillant entre 720 cm³ et 2.172 cm³ par jour. Urines claires et jaunes, normales au point de vue chimique, cytologique et bactériologique. La concentration uréique est de 17 g.,14, la constante d'Ambard, 0,068. L'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine (injection intra-musculaire) permet d'obtenir en 70 minutes 60 p. 100 de la quantité injectée. L'épreuve du rythme en échelons de l'élimination chlorurée

montre, après l'ingestion de 10 g. de chlorure de sodium, une élimination normale de 20 g., 72 le deuxième jour (25 mai) et se poursuivant durant 3 jours.

Nos recherches du brome urinaire portent également dans ce deuxième cas sur un rein de fonctionnement normal.



COURBE 2.

Elimination urinaire normale physiologique du brome et du chlore et inscription de la diurèse chez Ra....

L'élimination physiologique du brome a été calculée comme dans l'observation précédente en ions Br et inscrite sur la courbe 2 et le tableau II. Ceux-ci nous permettent les réflexions suivantes :

Le brome est éliminé à une moyenne de 2 mg.,25 par jour, les chiffres extrêmes étant : 0 mg.,363 et 6 mg.,58 (après élimination des chlorures d'épreuve). Les oscillations sont faibles. La courbe d'élimination du chlore est en rapport avec les variations de la diurèse.

Les concentrations en chlore par jour sont, en moyenne, 6 g.,13, s'étageant entre 3 g.,05 et 8 g.,55.

Les concentrations en brome par jour sont, en moyenne, 1 mg.,51, les chiffres extrêmes étant 0 mg.,15 et 3 mg.,5.

	Cl en mg. p. 1000 cm ³	Br en mg. p. 1000 cm ³	1000 Br/Cl
13 mai	3140	2,3	0,7
21 mai	2988,24	1,8	0,6

TABEAU II. — *Elimination urinaire normale du brome chez Ra... —*

Dates	Diurèse en cm ³	Brome en mg.	Chlore en g.	Rapport 1000 Br/Cl	Brome Concentration en mg. p. 1000	Chlore Concentration en g. p. 1000
13 mai.....	885	1,327	3,581	0,36	1,5	4,067
14 —	720	1,8	4,038	0,45	2,5	5,609
15 —	4695	2,542	8,215	0,30	1,5	4,847
16 —	2045	1,022	13,793	0,07	0,5	6,745
17 —	1455	0,363	9,504	0,03	0,25	6,532
18 —	1085	1,627	6,856	0,23	1,5	6,319
19 —	1405	0,702	11,272	0,06	0,15	8,023
20 —	1440	2,88	9,508	0,32	2	6,603
21 —	2472	0	12,182	—	—	5,609
22 —	1735	1,725	8,869	0,19	1,10	5,112
23 —	1575	2,756	8,834	0,31	1,75	5,609
24 (10 g. ClNa)..	1725	3,45	9,655	0,36	2	5,603
25 (10 g. ClNa)..	1610	0,402	12,574	0,03	0,25	7,81
26 (10 g. ClNa)..	1815	0,453	13,402	0,027	0,2	7,384
27 (10 g. ClNa)..	1880	6,58	14,682	0,448	3,5	7,81
28 — ..	1545	3,862	13,209	0,29	2,5	8,55
29 — ..	1325	0,662	7,996	0,099	0,5	6,035
30 — ..	2000	5	6,106	0,818	2,5	3,053
31 — ..	1400	3,5	7,455	0,467	2,5	5,325

3^e Cas. — To., 42 ans, taille 1 m. 59, poids 50 kg.,5.

L'étude des fonctions rénales révèle une diurèse abondante, irrégulière, oscillant entre 1.040 cm³ et 2550 cm³ par jour, et des urines jaune clair, fréquemment albuminuriques (albumine peu abondante, à l'état de traces). La concentration uréique est de 17 g. et la constante d'Ambard de 0,070. L'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine fournit les résultats suivants : 53 p. 100 sont éliminés en 70 minutes. L'épreuve de dilution nous donne :

Densité : 1021 à 8 h. sur 53 cm³ éliminés.

Densité : 1001 à 10 h. sur 1140 cm³ éliminés.

Densité : 1007,6 à 12 h. sur 170 cm³ éliminés.

L'épreuve de concentration (technique VOHLARD) aboutit à une élimination totale de 24 heures de 1227 cm³. La densité est au minimum 1008 et au maximum 1022, elle n'a jamais atteint le minimum normal de 1025, sa moyenne s'inscrit à 1015. Le rythme en échelons de l'élimination chlorurée nous donne une chasse de 19 g. de chlorure de sodium le deuxième jour d'administration des chlorures (2 septembre), se poursuivant normalement les jours suivants.

C'est donc sur un rein présentant une insuffisance rénale commençante que nous avons étudié l'élimination du brome ; celle-ci est inscrite sur la courbe 3 et le tableau III.

L'élimination du brome est continue, s'élevant à 3 mg.,25 par jour (taux légèrement supérieur à celui trouvé dans les cas 1 et 2) avec des écarts plus considérables allant de 0 mg.,32 à 7 mg.,8. On ne peut pas dire que dans ce cas le parallélisme des éliminations du brome et du chlore soit rigoureux, toutefois la courbe du brome suit plus fidèlement la courbe de la diurèse.

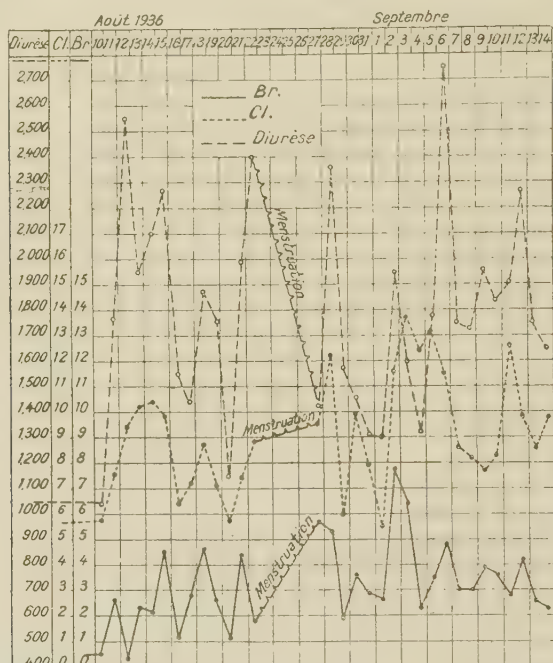
La concentration du chlore est en moyenne de 5 g.,16 par jour, allant de 3 g.,33 à 9 g.,44.

La concentration en brome est bien moins régulière que dans les cas précédents, sa moyenne est de 1 mg.,83, avec des écarts de 0 mg.,5 à 4 mg.

La teneur du sang en chlore et en brome est donnée dans le tableau suivant :

	Cl en mg. p. 1000 cm ³	Br en mg. p. 1000 cm ³	1000 Br/Cl
27 août.....	3244,7	3	0,9
31 août.....	3180	2,9	0,9

On voit donc que la moyenne de l'élimination du brome par jour est supérieure à celle des cas 1 et 2, par contre le pouvoir de concentration est plus faible que celui du cas N° 1. De même, l'élimination du chlore est plus élevée et le pouvoir de concentration plus faible que dans les cas 1 et 2 (phénomènes sous la dépendance de l'augmentation de la diurèse, elle-même conséquence de l'insuffisance rénale commençante).



COURBE 3.

Elimination urinaire normale physiologique du brome et du chlore et inscription de la diurèse chez To.....

CONCLUSIONS. — Nous avons recherché durant des semaines l'élimination qualitative du brome dans les urines ; nous étant ainsi assurée de son caractère continu, nous avons entrepris la recherche quantitative. De nos expériences, portant sur des femmes dont les fonctions rénales ont été précisées, nous pouvons conclure : par le rein normal, et même par le rein légèrement adaltré, le brome est éliminé chaque jour, son élimination est donc continue. Cette élimination est variable, s'éta-geant de quelques dixièmes de milligrammes à 5 ou 6 milli-

TABLEAU III.

Elimination urinaire normale du brome chez To...

Dates	Diurèse en cm ³	Brome en mg.	Chlore en g.	Rap- port 1000 Br/Cl	Brome Concen- tration en mg. p. 1000	Chlore Concen- tration en g. p. 1000
10 août.....	1040	0,52	5,759	0,09	0,5	5,538
11 —	1770	2,655	7,540	0,35	1,5	4,26
12 —	2550	0,318	9,414	0,034	0,125	3,692
13 —	1950	2,337	10,243	0,237	1,25	5,254
14 —	2100	2,1	10,437	0,2	1	4,97
15 —	2270	4,54	9,831	0,46	2	4,331
16 —	1550	1,162	6,407	0,178	0,75	4,189
17 —	1440	2,88	7,259	0,396	2	5,041
18 —	1875	4,687	8,786	0,533	2,5	4,686
19 —	1755	2,632	7,102	0,37	1,5	4,047
20 —	1150	1,150	5,715	0,2	1	4,97
21 —	1990	4,477	7,488	0,596	2,25	3,763
22 —	2400	1,8	8,860	0,203	0,75	0,692
27 —	1435	5,74	9,577	0,59	4	6,674
28 —	2360	5,31	12,231	0,43	2,25	5,183
29 —	1575	1,967	6,038	0,32	1,25	3,834
30 —	1460	3,65	9,951	0,36	2,5	6,816
31 —	1310	2,947	7,998	0,36	2,25	6,106
1 sept.....	1300	2,6	5,630	0,46	2	4,331
2 —	1950	7,8	11,629	0,67	4	5,964
3 —	1600	6,4	13,749	0,46	4	8,591
4 —	1320	2,31	12,464	0,18	1,75	9,443
5 —	1780	3,56	13,143	0,27	2	7,384
6 —	2750	4,822	11,519	0,4	1,75	4,189
7 —	1750	3,062	8,697	0,35	1,75	4,97
8 —	1730	3,028	8,275	0,36	1,75	4,899
9 —	1960	3,92	7,793	0,5	2	3,976
10 —	1840	3,68	8,360	0,44	2	4,544
11 —	1910	2,865	12,611	0,22	1,5	6,603
12 —	2270	4,246	9,813	0,43	1,875	4,331
13 —	1750	2,625	8,635	0,30	1,5	4,934
14 —	1650	2,375	9,840	0,24	1,5	5,964
15 —	1260		4,204			3,337

grammes, rarement plus. La moyenne d'élimination pour nos trois cas, portant sur 107 résultats, est de 2 milligrammes 5. Il y a un parallélisme certain, mais non rigoureux, entre les courbes d'élimination du brome et du chlore. Il y a également parallélisme entre la courbe de diurèse et celle de l'élimination du brome. Le rythme normal de l'élimination du brome est sous la dépendance de l'apport alimentaire et de l'apport de chlorure de sodium alimentaire. Le caractère continu de l'élimination du brome par l'urine est à rapprocher de la présence constante du brome dans le sang.

II. — Détermination du rythme d'élimination de doses thérapeutiques.

Il était indispensable d'étalonner l'élimination normale physiologique du brome chez les sujets qui allaient nous servir ensuite à l'étude de l'élimination médicamenteuse, car cela nous permettait d'établir ultérieurement le retour au taux normal et, de fait, c'est ce que nous avons pu vérifier.

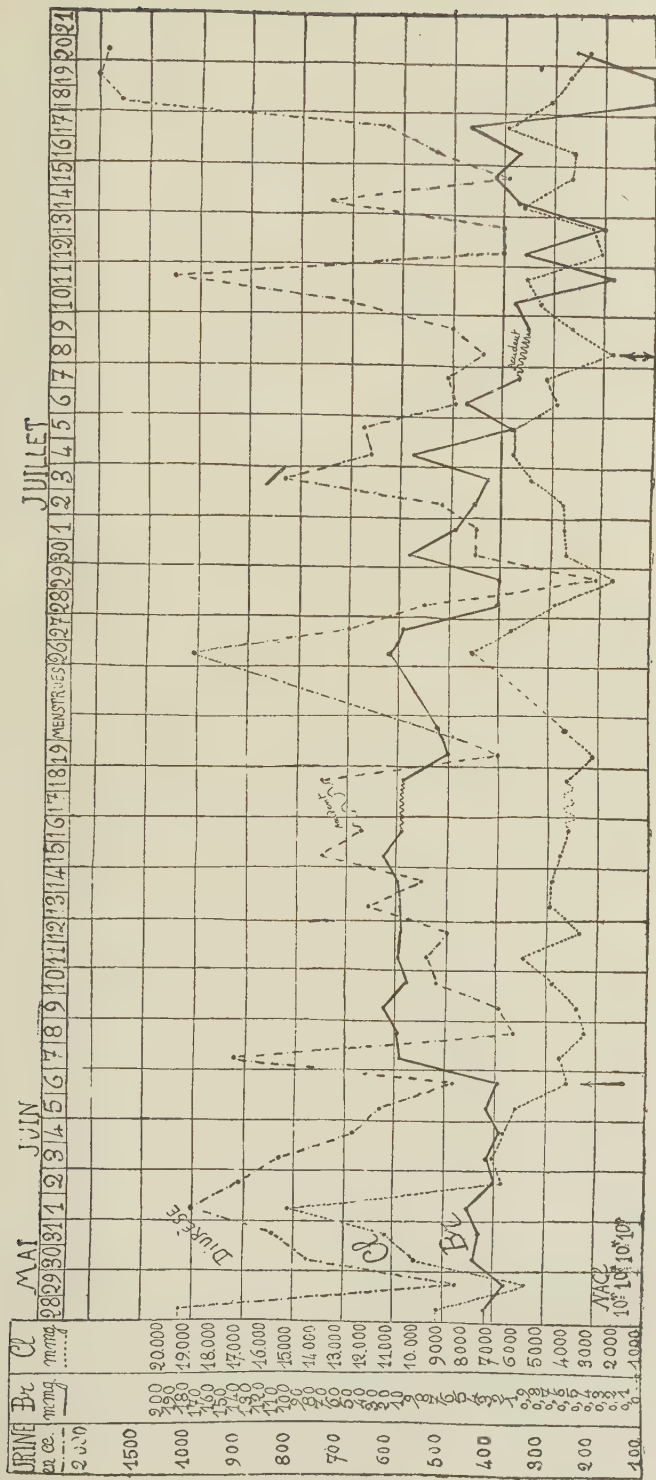
L'étude de l'élimination provoquée d'ordre thérapeutique a porté sur nos deux premiers sujets Ti.. et Ra... Dans un premier groupe de recherches, nous avons suivi comment s'effectuait l'élimination urinaire d'une petite dose unique de 1 g. de bromure de sodium. Ensuite, nous nous sommes placée dans les conditions de l'emploi thérapeutique des composés bromés et nous avons fait ingérer 33 g. de bromure de sodium à nos deux sujets, en plaçant Ti.. au régime lacté strict et Ra.. au régime chloruré normal.

a. — ELIMINATION DES PETITES DOSES UNIQUES.

1° *Première expérience* : Ti.. (Courbe 4 et Tableau IV).

Le 28 mai, dès la cessation de la période menstruelle, la recherche quantitative du brome urinaire est reprise. Les 28, 29, 30 et 31, le sujet absorbe, en plus du régime chloruré normal, 10 g. de chlorure de sodium purifié : la chasse du chlore urinaire s'effectue normalement.

Le 6 juin, 1 g. de bromure de sodium est administré par voie buccale. Le régime alimentaire est le régime normal chloruré. L'élimination du brome s'effectue d'emblée : le taux normal,



COURBE 4.

Elimination du brome et du chlore urinaires après administration d'une dose unique de 1 g. de BrNa chez Ti....
(Les échelles concernant la diurèse en cm³, le brome et le chlore en mg., sont les mêmes que celles de la courbe 5).

TABLEAU IV.

Elimination urinaire du brome après ingestion d'une petite dose unique de bromure de sodium (1 g.) chez Ti... avec élimination urinaire du chlore et rapport 1000 Br/Cl.

Dates	Urines en cm ³ pro die	Brome en mg. pro die	Chlore en mg. pro die	1000 Br/Cl
5 juin	630	3,78	6221	0,66
6 - (1g. BrNa)	485	2,91	4201	0,69
7 —	920	16,10	4500	3,57
8 —	365	18,25	3516	5,18
9 —	395	29,63	3812	7,7
10 —	520	11,7	4794	2,43
11 —	540	18,21	5953	3,05
12 —	500	16,87	3774	4,45
13 —	655	17,68	4929	3,6
14 —	550	19,8	4860	4,11
15 —	750	30	4584	6,54
16 —	670	16,75	4203	4,04
17 —	Accident			
18 —	750	15	4260	3,52
19 —	400	7	3237	2,16
20 —	510	7,65	4303	1,77
	Menstruation			
26 —	1020	25,5	8027	3,17
27 —	700	17,5	6553	2,66
28 —	550	3,30	4803	0,68
29 —	210	3,15	2549	1,23
30 —	450	13,50	4411	3,06
1 juillet ...	450	6,75	4500	1,49
2 — ...	520	5,20	4540	1,14
3 — ...	830	4,15	5834	0,71
4 — ...	660	11,88	6601	1,79
5 — ...	675	2,36	6613	0,35
6 — ...	495	5,94	4885	1,32
7 — ...	510	1,78	5250	0,34
8 — ...	440	—	2686	—
9 — ...	500	1	4295	0,23
10 — ...	700	2,1	5516	0,38
11 — ...	1320	0,33	6091	0,05
12 — ...	400	1,2	3124	0,39
13 — ...	400	0,4	3493	0,11
14 — ...	740	1,85	6199	0,29
15 — ...	390	3,61	4347	0,8
16 — ...	535	0,87	4216	0,44
17 — ...	630	5,67	6888	0,82
18 — ...	1775	(0 p. 20 cm ³)	5167	—
19 — ...	2000	(0 p. 40 cm ³)	4402	—
20 — ...	1900	0,63	3642	0,1
25 — ...	—	—	—	—

oscillant comme nous l'avons établi ci-dessus entre 0 mg.,014 à 5 mg.,56 par jour (en moyenne 2 milligrammes environ), s'élève dès le premier jour à 16 milligrammes ; puis, chasse plus considérable de 30 mg. le deuxième jour. L'élimination retombe à 12 mg. le troisième jour pour remonter les jours suivants entre 16 et 20 milligrammes et atteindre à nouveau 30 mg. le 15 juin. La chasse hors de l'organisme s'effectue alors par oscillations plus ou moins marquées jusqu'au taux normal de bromurie le 7 juillet, soit 30 jours après l'administration du bromure de sodium (Voir courbe 4).

Les chiffres représentant la chlorurie ne semblent pas être influencés par l'accumulation d'une si petite quantité de brome dans l'organisme et sont dans l'ensemble en tout comparables à ce qu'ils étaient durant la longue période antérieure où nous avons recherché le rythme d'élimination physiologique du chlore et du brome chez le même sujet.

Nous n'avons pas, au cours de cette expérimentation, suivi les modifications du chlore et du brome sanguin, en réservant l'étude lors de l'administration de grosses doses de bromures alcalins ; ces modifications devant être *a priori* plus amples, donc plus aisées à saisir et par cela même plus démonstratives.

L'élimination du brome étant calculée en ions Br, nous remarquons que du 7 juin au 7 juillet, nos dosages accusent un total de 323 mg.,65. Si nous y ajoutons les valeurs moyennes hypothétiques du 17 juin à 16 mg. (urines non recueillies par suite d'une purgation) ; des 21 juin à 9 mg. — 22 juin à 13 mg. — 23 juin à 17 mg. — 24 juin à 5 mg. — 25 juin à 23 mg. (période de menstruation avec menstrues très abondantes), nous obtenons 98 mg. à ajouter à nos 323 mg.,65 ; ce qui fait au total 421 mg.,65. Or, nous devrions trouver un chiffre approchant de 776 mg.. La quantité éliminée par les fèces, comme nous le verrons ultérieurement, est peu considérable. Force nous est donc de conclure :

1° Qu'il a fallu 30 jours pour que la bromurie revienne à son taux normal, l'expérimentation poursuivie en effet du 7 au 20 juillet a montré continuellement des chiffres normaux avec de très légères oscillations quotidiennes habituelles ;

2° Qu'il y a dans ce cas une rétention partielle du brome dans l'organisme de notre sujet d'expérience.

2° *Deuxième expérience* : Ra.. (Courbe 5, p. 57 et Tableau V).

Le sujet est soumis au régime normal chloruré. Du 13 mai au 1^{er} juin, la bromurie normale est étalonnée : elle oscille entre 0 mg.,363 et 6 mg.,58, sa moyenne étant de 2 mg.,3 environ. Les 24, 25, 26 et 27 mai, 10 grammes de chlorure de sodium purifié sont administrés en surcharge au régime normal chloruré et sont chassés normalement.

Le 1^{er} juin, 1 g. de bromure de sodium est donné par voie buccale. Le rythme d'élimination urinaire peut être ainsi schématisé : le 1^{er} juin, la bromurie est de 3 milligrammes 8, — le 2 juin, de 15 mg.,8 — le 3 juin, de 41 mg.,4 — le 4 juin, de 158 mg.,5 — puis l'élimination subit des oscillations de 50 à 20 milligrammes durant 11 jours, et de 20 à 9 milligrammes durant 16 jours. Le retour à la normale est obtenu le 2 juillet et les jours suivants avec des taux de 2 mg.,88, 1 mg.,01, 1 mg.,06, 0 mg.,44, etc...

La courbe d'élimination revêt donc, dans son ensemble, tout d'abord une ascension brusque s'élevant le troisième jour à un clocher de 158 mg.,5, se poursuivant en plateau avec quelques oscillations pour redescendre ensuite progressivement et atteindre le chiffre normal 31 jours après la date d'ingestion du bromure, c'est-à-dire le 1^{er} juillet.

Du 1^{er} juin au 1^{er} juillet, 727 mg. de brome ont été éliminés par les urines ; si nous y ajoutons l'élimination par les fèces nous nous rapprochons avec beaucoup de précision du chiffre théorique de 776 mg. que nous aurions dû trouver.

La courbe d'élimination du chlore révèle un très léger fléchissement durant la période d'élimination du brome ingéré, par rapport aux périodes antérieure et postérieure, sans pour cela descendre au-dessous des chiffres normaux.

Comme pour le cas précédent, des variations de la bromémie n'ont pas été suivies et, pour les mêmes raisons, les ponctions ont été réservées lors de l'administration des grosses doses thérapeutiques.

Nous pouvons donc conclure que chez ce sujet aux fonctions excrétrices normales :

1° Il a fallu 31 jours pour que la bromurie revienne à son état normal.

2° Il n'y a pas eu de rétention partielle de brome dans l'organisme.

3° Le rythme d'élimination a été quelque peu différent du cas précédent.

TABLEAU V.

Elimination urinaire du brome après ingestion d'une petite dose unique de bromure de sodium (1 g.) chez Ra... avec élimination urinaire du chlore et rapport 1000 Br/Cl.

Dates	Urines			
	Urines en cm ³ pro die	Brome en mg. pro die	Chlore en mg. pro die	1000 Br/Cl
30 Mai	2000	5	6106	0,81
31 —	1400	3,5	7455	0,46
1 ^{er} Juin (1 g. BrNa)	1285	3,85	8484	0,45
2 —	1585	15,85	7983	2
3 —	2070	41,4	9535	4,34
4 —	1585	158,5	8931	18,74
5 —	1175	52,87	6484	8,15
6 —	1385	41,55	7947	5,22
7 —	1550	58,12	3888	6,52
8 —	1230	29,52	4178	7,03
9 —	1575	28,35	6697	4,2
10 —	1545	23,17	8440	2,7
11 —	1225	30,62	7295	4,2
12 —	1155	21,65	6600	3,14
13 —	1540	23	5440	4,22
14 —	1125	1,12	4792	0,23
15 —	1285	19,27	5921	3,25
16 —	910	9,10	6715	1,35
17 —	2050	12,81	9310	1,37
18 —	980	11,76	6466	1,81
19 —	1500	7,5	7985	0,93
20 —	1200	12	5874	2,04
21 —	1100	11	4415	2,48
22 —	940	3,76	4437	0,82
23 —	1000	5	6603	0,75
24 —	1820	27,30	9291	2,93
25 —	1520	15,20	8626	1,76
26 —	1460	14,6	7770	1,87
27 —	1970	9,85	9507	1,03

TABLEAU V (Suite).

Dates	Urines			
	Urines en cm ³ pro die	Brome en mg. pro die	Chlore en mg. pro die	1000 Br/Cl
28 Juin	1780	17,8	8590	2,07
29 —	1140	11,4	5580	2,04
30 —	1170	5,85	6895	0,85
1 ^{er} Juillet....	1800	9	10220	0,88
2 —	1920	2,88	9269	0,31
3 —	2025	1,01	9489	0,10
4 —	2120	1,06	9783	0,10
5 —	1780	0,44	9478	0,04
6 —	1645	0,41	8392	0,05
7 —	1175	4,7	7508	0,62
8 —	1630	2,44	8101	0,30
9 —	2040	(0 p. 20 cm ³)	10573	—
10 —	1930	(0 p. 20 cm ³)	8632	—
11 —	1490	(0 p. 20 cm ³)	7511	—
12 —	1420	0,71	9477	0,07
13 —	1485	1,48	9485	0,2
14 —	2240	2,24	12087	0,18
15 —	1180	0,29	7037	0,04
16 —	1600	0,40	8707	0,04
17 —	1295	(0 p. 20 cm ³)	9215	—
18 —	2250	(0 p. 20 cm ³)	9776	—
19 —	1920	0,48	4771	0,1
20 —	1840	0,15	2482	0,06
21 —	1050	(0 p. 60 cm ³)	1341	—
22 —	900	1,19	3067	0,4
23 —	1265	5,02	9700	0,45
24 —	1575	2,75	4808	0,25
25 —	1530	0,53	9885	0,54

b. — ELIMINATION DES DOSES THÉRAPEUTIQUES MOYENNES ET RÉPÉTÉES DE BROMURE DE SODIUM.

1° *Premier cas : Ra.*

La patiente est soumise au régime normal chloruré. On administre par voie buccale le 9 août : 1 g., les 10, 11, 12, 13, 14, 15 août : 2 g., puis les 16, 17, 18, 19 août : 3 g. et enfin les 20 et 21 août : 4 grammes de bromure de sodium pur, soit au total 33 grammes.

L'élimination urinaire du brome s'effectue suivant les modalités consignées dans la courbe 6 et le tableau VI. Nous y voyons que la durée d'élimination s'étend du 8 août au 15 octobre, soit 69 jours. L'élimination commence dès le premier jour en s'élevant à 12 mg.,⁸⁵ ; puis elle ascensionne rapidement pour atteindre un plateau supérieur à 1 gramme ; le maximum d'élimination étant observé le 20 août, soit 12 jours après le début de l'absorption du bromure de sodium, avec un taux de 1693 milligrammes. Après une élimination en plateau de 1000 à 1693 milligrammes jusqu'au 28 août, l'élimination diminue de 1000 à 500 milligrammes durant 4 jours, de 500 à 100 pendant 12 jours, enfin, par oscillations décroissantes, le taux physiologique est atteint le 15 octobre. En somme, la courbe revêt l'allure suivante : accroissement d'emblée massif, élimination étale en plateau avec oscillations, puis diminution progressive et retour à l'élimination normale.

Soulignons que le maximum d'élimination urinaire a été de 1 g.,⁷ environ de brome, le 20 août.

Si nous calculons la quantité totale de brome éliminé sous forme d'ions Br, nous arrivons au total de 26 g.,⁵³⁹ répondant au brome des 33 grammes de bromure de sodium ingérés et au brome provenant de l'apport alimentaire.

Les oscillations du chlore urinaire durant toute la période d'élimination du bromure de sodium sont en tout comparables aux oscillations observées en dehors des périodes d'élimination.

TABLEAU VI.

Elimination urinaire du brome après ingestion par doses moyennes répétées (du 9 août au 21 août) de 33 g. de bromure de sodium, chez Ra...—

Elimination urinaire du chlore et rapport 1000 Br/Cl.

Etat de la bromémie, de la chlorémie et rapport 1000 Br/Cl dans le sang.

Dates	Urines en cm ³ pro die	Urine			Sang total		
		Brome en mg. pro die	Chlore en mg. pro die	1000 Br/Cl	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl
7 Août.....	1170	5,85	10799	0,54			
8 —	1270	0,63	8475	0,07			
9 — (4 g., BrNa)	1285	12,85	6698	2,07			
10 — (2 g., BrNa)	960	153,6	7487	20,48	320	3495	91,51
11 — (2 g., BrNa)	1375	495	9650	21,68			
12 — (2 g., BrNa)	1410	507,6	10386	21,58	360	3563	101
13 — (2 g., BrNa)	1490	596	9362	63,66			
14 — (2 g., BrNa)	1390	500,4	8759	57,1			
15 — (2 g., BrNa)	1400	1344	10338	128,24	640	3415	187
16 — (3 g., BrNa)	1040	374,4	7593	66,93			
17 — (3 g., BrNa)	950	912	6822	133,68	700	2757	253
18 — (3 g., BrNa)	1250	1200	8432	142,31			
19 — (3 g., BrNa)	860	1224	7153	150	300	2742	109
20 — (4 g., BrNa)	1060	1693	7606	199,4			
21 — (4 g., BrNa)	1220	1464	8013	182,7			
22 —	1170	1404	8931	157,2	1000	3168	315
23 —	1050	1050	7809	134			
24 —	1120	1568	5352	293,14			
25 —	1000	1200	7349	163,26	600	2936	204
26 —	790	1264	5834	216,65			
27 —	795	1272	6768	189,05			
28 —	1120	1568	10358	151,3	350	2753	127
29 —	930	837	8081	103,69			
30 —	1095	876	7642	114,62	300	2920	102
31 —	820	615	6433	95,54			
1 Sept.....	700	525	5133	102,11	360	2825	127
2 —	900	450	8299	52,22			
3 —	750	225	7142	31,5	200	2049	96
4 —	1475	737	14650	50,34			

TABLEAU VI (suite).

Dates	Urines en cm ³ pro die	Urine			Sang total		
		Brome en mg. pro die	Chlore en mg. pro die	1000 Br/Cl	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl
5 Sept.....	750	225	5864	30,69			
6 —	1480	296	9746	30,37	200	3633	55
7 —	775	232,5	5014	46,36			
8 —	1010	173,32	8231	20,41			
9 —	1120	168	5730	29,3	50	2445	23
10 —	850	136	5792,7	23,48			
11 —	770	107,8	6184,53	17,42			
12 —	1200	120	9539,24	12,64	Accident	3010	
13 —	930	106,3	6433,14	16,48			
14 —	700	94	6382,14	10,31			
15 —	925	83,26	7779,66	10,70	Accident		
16 —	880	88	7633,4	11,52			
17 —	920	55,20	7357,76	7,5	15	4239,15	3,53
18 —	880	88	7958	11,05			
19 —	1190	53,55	7496	7,14			
20 —	1000	54	6365	8,48	7,5	3972,68	1,76
21 —	695	41,70	4570,5	9,12			
22 —	680	27,20	5528	4,88			
23 —	860	19,35	5243	3,69			
24 —	890	18,912	4857,26	3,84	6	3234,9	1,85
25 —	950	25,333	7341	3,44			
26 —	980	22,05	7374	3,05			
27 —	910	18,20	6646	2,73			
28 —	840	8,4	6258	1,34			
29 —	790	5,925	5382	1,11			
30 —	985	14,775	7874,35	1,9			
1 Oct.....	805	5,36	5310	1	1	3116	0,3
2 —	915	10,98	8585	1,39			
3 —	980	9,31	7440	1,27			
	menstruation						
7 —	1035	25,87	10275	2,52			
8 —	1070	17,045	7968	2,13	1,5	3058	0,4

TABLEAU VI (suite).

Dates	Urines en cm ³ pro die	Urine			Sang total		
		Brome en mg. pro die	Chlore en mg. pro die	1000 Br/Cl	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl
9 Oct.....	890	6,67	7137	0,9			
10 —	910	22,75	8519	2,67			
11 —	935	23,37	9958	2,35			
12 —	1020	12,24	9260	1,32	2	2918	0,68
13 —	880	7,04	6060	1,16			
14 —	685	8,22	5880	1,39			
15 —	735	3,67	5348	0,68	4,5	3162	1,4
16 —	640	1,22	6179	0,19			
17 —	685	2,39	5735	0,41			
18 —	770	0,57	6779	0,09	1,5	2757	0,54
	menstruation						
22 —	910	3,28	9700	0,33	1,16	2934	0,38
	menstruation						
25 —	845	3,16	9178	0,34			
26 —	845	3,16	7962	0,39			
27 —	840	1,68	8885	0,19			
28 —	875	4,39	11350	0,38	0 p. 30 cm ³ de sang	3152	
29 —	690	1,89	7886	0,25			
30 —	780	2,34	7199	0,32			
31 —	955	3,82	9513	0,4			
1 Nov.....	780	4,29	8802	0,48			
2 —	790	2,17	7684	0,28			
3 —	860	3,00	7936	0,38	0,3	3458	0,09
4 —	715	2,14	7512	0,29			
5 —	620	2,17	6249	0,35			
6 —	760	3,8	7930	0,47	1,66	3129	0,53
7 —	830	3,11	8189	0,38			
8 —	695	2,08	6660	0,31			
9 —	850	1,77	9413	0,18	0,25	3201	0,08
10 —	710	1,42	6905	0,20			
11 —	745	2,23	6875	0,31			

Dans le sang, nous avons pu observer les variations suivantes. Dès l'administration du bromure de sodium, le brome du sang manifeste des concentrations croissantes, il se maintient à des taux élevés de l'ordre de 300 à 1000 millig. pour 1000 cm³ de sang total durant la période des maxima d'élimination urinaire. Dans l'ensemble, les fluctuations de la bromémie sont parallèles à celle de la bromurie. Mentionnons que le retour au taux normal physiologique du brome sanguin est plus rapidement obtenu que le retour à la normale de l'élimination urinaire puisque le 1^{er} octobre la bromémie est de 1 milligramme pour 1000, alors qu'il a fallu attendre le 15 octobre pour obtenir une élimination urinaire journalière de 3 mg.,67, chiffre normal. La bromémie physiologique est donc en avance sur la bromurie physiologique. La courbe de la teneur en brome du sang est inscrite dans ses grands traits en parallélisme avec celle de l'élimination urinaire, comme pourrait en rendre compte le rapport brome sanguin sur brome urinaire. L'établissement d'un tel rapport ne pourrait être rigoureux dans nos expériences en raison du fait que l'analyse porte sur le sang total du sujet à jeun et que le chiffre urinaire est celui obtenu sur l'ensemble des urines de 24 heures.

Dans une période s'étendant du 9 août au 9 septembre, c'est-à-dire durant le maximum d'élimination du brome urinaire, la concentration du chlore sanguin a très légèrement fléchi. On note les chiffres de 3.563 milligrammes pour 1.000 à 2.049 milligrammes pour 1000 alors qu'en moyenne les chiffres oscillent aux environs de 3.000 milligrammes pour 1000. On ne saurait trop insister sur la constance d'équilibre chloré du sang que traduit du reste magnifiquement la régularité de l'inscription graphique.

2^e Cas : Ti.. (Courbe 7 et Tableau VII).

La patiente est soumise au régime chloruré normal jusqu'au 7 août, puis du 7 août au 9 novembre au régime lacté comprenant :

Du 7 août au 10 septembre	3 litres de lait
10-11 et 12 septembre.....	3 litres de lait + 4 œufs
13 septembre.....	3 litres de lait + 3 œufs
14 septembre.....	3 litres de lait + 2 œufs
du 14 au 23 septembre.....	3 litres de lait
du 23 septembre au 9 novembre.	2 litres de lait.

Le lait utilisé contenait en moyenne 0 mg.,9 de brome pour 1000 cm³ et 875 milligrammes de chlore pour 1000 cm³.

Du 9 novembre au 23 novembre, le régime lacté est modifié par addition d'une purée de pomme de terre salée comme suit :

les 9, 10 et 11 novembre, avec 2 g. de chlorure de sodium pur ;
les jours suivants, jusqu'au 23, avec 4 g.

A partir du 23 novembre, on substitue au régime lacté le régime chloruré normal auquel on ajoute :

du 24 novembre au 2 décembre, 5 g. de chlorure de sodium pur,
du 2 décembre au 13 décembre, 1 litre par jour de tisane de chiendent,

les 14, 15 et 16 décembre, 5 g. de chlorure de sodium pur,

le 17 décembre, 4 g. de chlorure de sodium pur,

les 2, 3, 4 et 5 janvier, 10 g. de chlorure de sodium pur.

Le bromure de sodium est absorbé par voie buccale de la façon suivante : le 9 août : 1 gramme ; les 10, 11, 12, 13, 14 et 15 août : 2 g. ; les 16, 17, 18, 19 août : 3 g. ; et enfin les 20 et 21 août : 4 g., soit au total : 33 grammes.

L'élimination urinaire du brome est transcrite sur la courbe 7 et le tableau 7. La durée d'élimination s'étend du 9 août au 23 décembre, soit 137 jours. L'élimination est immédiate ; de 2 milligr., 98, chiffre normal le 8 août, elle s'élève le 9 août, 1^{er} jour d'administration du bromure de sodium, à 12 milligr., 65 ; l'accroissement est progressif avec quelques oscillations pour atteindre un maximum de 976 mg.,5 le 23 août, soit 14 jours après le début d'absorption du bromure de sodium. Puis, la courbe revêt une allure régressive avec d'abondantes oscillations, baissant progressivement pour atteindre la normale le 23 décembre. Le plateau du maximum d'élimination s'étend du 23 août au 30 septembre, soit sur une période de 38 jours. L'excrétion urinaire de brome n'a jamais dépassé le gramme et les taux les plus élevés oscillent de 600 à 1000 milligrammes.

Le graphique d'élimination est donc différent de celui observé pour le cas N° 1, Ra.. ; il est par rapport à ce dernier comme décapité, aplati et étiré, couvrant une durée double.

TABLEAU VII.

Elimination urinaire du brome après ingestion (par doses moyennes répétées du 9 août au 21 août) de 33 g. de bromure de sodium chez Ti...

Elimination urinaire du chlore et rapport 1000 Br/Cl.

Etat de la bromémie, de la chlorémie et rapport 1000 Br/Cl dans le sang.

Dates	Urines				Sang		
	Urines en cm ³ par jour	Brome en mg. par jour	Chlore en mg. par jour	1000 Br/Cl	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl
7 août.....	720	1,44	9610	0,15	0,8	2930	0,3
8 —	2130	2,98	5293	0,56			
9 —	2530	12,65	6705	2,07			
10 —	1950	19,5	3176	6,12	200	3035	64
11 —	1740	139,20	3351	41,51			
12 —	1780	17,8	2267	7,82	400	3775	105,96
13 —	1970	177,3	2307	77,12			
14 —	1510	120,8	2412	50			
15 —	1510	271,8	2008,7	135,31	800	4076	196,27
16 —	menstr.						
17 —	—				500	2661	187,9
18 —	—						
19 —	—				900	3540	254,25
20 —	—						
21 —	1490	804	2827	285,71			
22 —	1130	610,20	2056	296,7	1600	2557	625,8
23 —	2170	976,5	3259	300			
24 —	1550	697,5	2661	262			
25 —	1120	560	2059	271,8	1200	2811	423,33
26 —	1310	458,5	1284	350,7			
27 —	1175	470	1460	321,9			
28 —	1460	292	2235	130,64	800	3013	265,42
29 —	1020	408	876	465,7			
30 —	1295	388,5	1397	273,8	800	3137	251,8
31 —	1870	561	2805	200			
1 septembre ..	1050	315	1278	246,4	500	3505	142,6
2 — ..	1510	453	2051	228,6			
3 — ..	1820	364	2288	159	900	2765	325

TABLEAU VII (suite).

Dates	Urines				Sang		
	Urines en cm ³ par jour	Brome en mg. par jour	Chlore en mg. par jour	1000 Br/Cl	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl
4 septembre ..	1050	245	1010	242,57			
5 — ..	1705	453,53	2201	205,82			
6 — ..	1170	234	1475	158,6	800	2832	282,5
7 — ..	1150	115	1746	65,63			
8 — ..	2430	243	2745	89			
9 — ..	1175	176,25	1675	105,1	1166,66	2818,66	413,7
10 — ..	2050	656	2211	296,7			
11 — ..	1640	262,4	2202	119,1			
12 — ..	1700	544	2414	225,3	425	3377	125,8
13 — ..	1730	460,18	1884	244,1			
14 — ..	1150	300	1191	251,8			
15 — ..	menstr.				350	2456	142,5
17 — ..	—				500	2984	167,5
20 — ..	2500	187,5	3467	54	160	2810	56,9
21 — ..	820	295,2	1264	225,4			
22 — ..	1910	382	2643	144,5			
23 — ..	1670	133,6	2787	47			
24 — ..	2010	482,4	2783	173,1	135	2780	48,5
25 — ..	1225	49	2065	23,7			
26 — ..	2580	103,2	2702	38,2			
27 — ..	1335	242,3	1883	128,5			
28 — ..	2040	402	3350	120			
29 — ..	2060	309	4253	72,6			
30 — ..	1450	362,5	1487	243,4			
1 octobre.....	1555	186,18	2267	82	160	2890	55,3
2 —	1785	178,5	1442	123,7			
3 —	1140	85,5	1095	77,6			
4 —	1530	122,4	2118	57,7			
5 —	1710	128,25	2847	45			
6 —	1555	23,32	1647	14,1			

TABLEAU VII (suite).

Dates	Urines				Sang		
	Urines en cm ³ par jour	Brome en mg. par jour	Chlore en mg. par jour	1000 Br/Cl	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl
7 octobre.....	1045	31,35	1395	22,4			
8 —	1490	158,92	2257	70,4	225	3063	73,4
12 —	menstr.				55	4396	12
14 —	1355	122,95	2927	42			
15 —	1270	31,75	2150	14,7	40	2956	13,5
16 —	942	11,77	1279	9,2			
17 —	1015	20	1936	10,4			
18 —	1355	27,10	2391	11	30	2826	10,6
19 —	1275	51	2150	23,7			
20 —	1350	75,95	2554	29,7			
21 —	1330	69,82	2518	27,7			
22 —	1155	65,44	2760	23,7	31,66	2028	15
23 —	1005	33,4	1554	21,5			
24 —	1000	26,26	2047	12,8			
25 —	1165	47,82	2555	18,7			
26 —	1105	16,57	1481	11,1			
27 —	1140	64,59	1670	38,6			
28 —	1345	80,7	2116	38			
29 —	940	49,13	1312	37,4			
30 —	1190	55,52	1750	31,7			
31 —	1165	62,11	1758	35			
1 novembre...	1195	39,82	1765	22,7			
2 — ...	accident						
3 — ...	1540	61,6	2706	22,75	33,33	3243	10,27
4 — ...	935	56,1	2033	27,54			
5 — ...	1335	50,06	2442	20,55			
6 — ...	995	10	1691	5,9	25	2433	10,27
7 — ...	910	17	1284	13,2			
8 — ...	1125	18,28	1190	15,36			
9 — ...	menstr.				10	2917	3,4

TABLEAU VII (suite).

Dates	Urines				Sang		
	Urines en cm ³ par jour	Brome en mg. par jour	Chlore en mg. par jour	1000 Br/Cl	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl
11 novembre...	1435	64,57	3351	18,18			
12 — ...	1425	28,5	4540	6,27	40	3110	12,86
13 — ...	1285	30,51	4503	6,77			
14 — ...	1430	100,56	4727	21,27	26,66	3445	7,54
15 — ...	1390	62,55	5301	11,95			
16 — ...	1495	19,92	4371	4,56	17	3200	5,62
17 — ...	1425	30,63	4337	6,9			
18 — ...	1335	28,70	4421	6,49			
19 — ...	1140	7,31	3962	1,8	12	2721	4,4
20 — ...	1690	11,83	5154	2,3			
21 — ...	1950	19,5	5390	3,6	8,5	2822	3
22 — ...	1905	7,62	4726	1,61			
23 — ...	1860	16,74	5934	2,8			
24 — ...	885	7,08	3013	2,3			
25 — ...	545	24,52	4438	5,52			
26 — ...	1055	44,84	8219	5,35			
27 — ...	715	33,96	7843	4,2	6,75	2573	2,6
28 — ...	455	15,92	4164	3,6			
29 — ...	810	24,3	8500	2,85			
30 — ...	965	31,36	6048	5,15	4,25	2946	1,44
1 décembre...	510	17,85	5061	3,1			
2 — ...	635	26,98	8014	3,37			
3 — ...	685	30,82	8060	3,82			
4 — ...	1085	24,41	8362	3	8	2999	2,67
5 — ...	815	18,33	8200	2,25			
6 — ...	980	14,70	5838	2,51			
7 — ...	1145	11,45	3979	2,8			
8 — ...	545	6,13	4256	1,44	7	3652	1,9
9 — ...	840	9,45	6616	1,42			
10 — ...	605	7,56	5336	1,41			

TABLEAU VII (suite et fin).

Dates	Urines				Sang		
	Urines en cm ³ par jour	Brome en mg. par jour	Chlore en mg. par jour	1000 Br/Cl	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl
11 décembre...	405	4,55	4255	1			
12 — ...	495	6,18	4774	1,2			
13 — ...	1055	10,55	5580	1,89			
14 — ...	1700	12,75	8449	1,5	3,75	3583	1,04
15 — ...	985	9,85	5245	1,87			
16 — ...	1455	16,36	7534	2,16			
17 — ...	585	8,56	7781	1,1			
18 — ...	1090	3,75	8358	0,45			
19 — ...	1490	4,65	7928	0,59			
20 — ...	1355	4,66	8694	0,53			
21 — ...	1080	4,72	6211	0,76	0,5	3908	0,12
22 — ...	1030	3,86	5777	0,67			
23 — ...	1420	1,775	5847	0,3			
24 — ...	785	2,355	4570	0,51			
25 — ...	850	2,337	3862	0,605			
26 — ...	895	2,685	4638	0,57			
27 — ...	1195	1,79	3152	0,56			
28 — ...	600	1,2	2513	0,48	1,83	3008	0,6
29 — ...	610	1,83	2642	0,69	1,916	3304	0,57
30 — ...	865	1,73	5957	0,29			
31 — ...	1010	3,03	4876	0,62			
1 janvier	810	3,03	5233	0,58			
2 —	1145	1,145	4390	0,27			
3 —	640	6,4	6543	0,97			
4 —	1030	1,545	9726	0,15	0,33	3600	0,09
5 —	1190	4,46	9462	0,47	0,66	3299	0,2
6 —	1415	5,3	11553	0,45			
7 —	1130	0,565	5616	0,1			
8 —	670	0,67	2806	0,23			
9 —	510	3,57	4381	0,81			

La quantité de brome éliminée, calculée sous forme d'ions Br, s'élève à 18 g.,978 (le chiffre théorique que nous aurions dû trouver étant de 26 g.,4). Nos résultats en sont assez distants.

La différence du résultat du cas Ti.. par rapport au résultat du cas Ra.. provient en grande partie du fait que la continuité de nos analyses a été troublée et interrompue par l'apparition régulière des menstrues ; durant cette période, les urines souillées n'ont pas été recueillies. Or la menstruation est apparue du 15 au 21 août, puis du 14 au 20 septembre (périodes de très grande élimination) et enfin du 8 au 14 octobre, du 1^{er} au 3 novembre et du 8 au 11 novembre (périodes de moindre élimination). Ajoutons l'abondance remarquable de ces menstrues supérieures à la normale, et constituant par conséquent une nouvelle perte très sensible de brome que nous évaluons approximativement à 5 grammes.

En considérant l'accroissement du brome sanguin dès après l'absorption de bromure de sodium, celui-ci est d'emblée considérable, il s'élève pour ainsi dire régulièrement jusqu'au taux maximum de 1.600 milligrammes pour 1000 le 22 août. La courbe de la bromémie est dans l'ensemble comparable et parallèle à celle de la bromurie. Le retour au taux normal du brome sanguin est obtenu le 14 décembre, précédant donc la bromurie physiologique caractérisée le 23 décembre avec 1 mg.,7 pour 1000 cm³.

L'élimination en chlore urinaire a été régulière et constante, accrue seulement lors de l'addition de chlorure de sodium au régime lacté ou au régime normal chloruré.

Le taux du chlore sanguin s'est maintenu rigoureusement uniforme, que le sujet d'expérience absorbe du lait ou un régime plus riche en chlorures. On note, cependant, un très léger fléchissement du chlore sanguin du 15 août au 1^{er} septembre, représentant une portion de la période du maximum d'élimination urinaire du brome.

Au total, bien que la bromurie de Ti.. soit revenue au taux physiologique, une certaine quantité de brome évaluée à 2 grammes environ a été retenue par l'organisme : phénomène comparable à celui observé au cours de la première expérience sur Ti..

Nous n'avons jamais observé une élimination journalière de brome équivalente à la quantité ingérée quotidiennement, fait qui aurait été montré cependant par FLECHSIG et LAUDENHEIMER [10] qui se plaçaient, il est vrai, dans des conditions

différentes des nôtres car ils allaient jusqu'à la saturation de l'organisme humain en brome .

CONCLUSIONS. — Nous avons rapporté deux expériences où, faisant ingérer à deux personnes des quantités identiques de bromure de sodium, nous avons fait varier le régime alimentaire :

L'une portant sur un sujet à équilibre chloré maintenu (régime alimentaire normal).

L'autre portant sur un sujet à équilibre chloré perturbé (régime lacté).

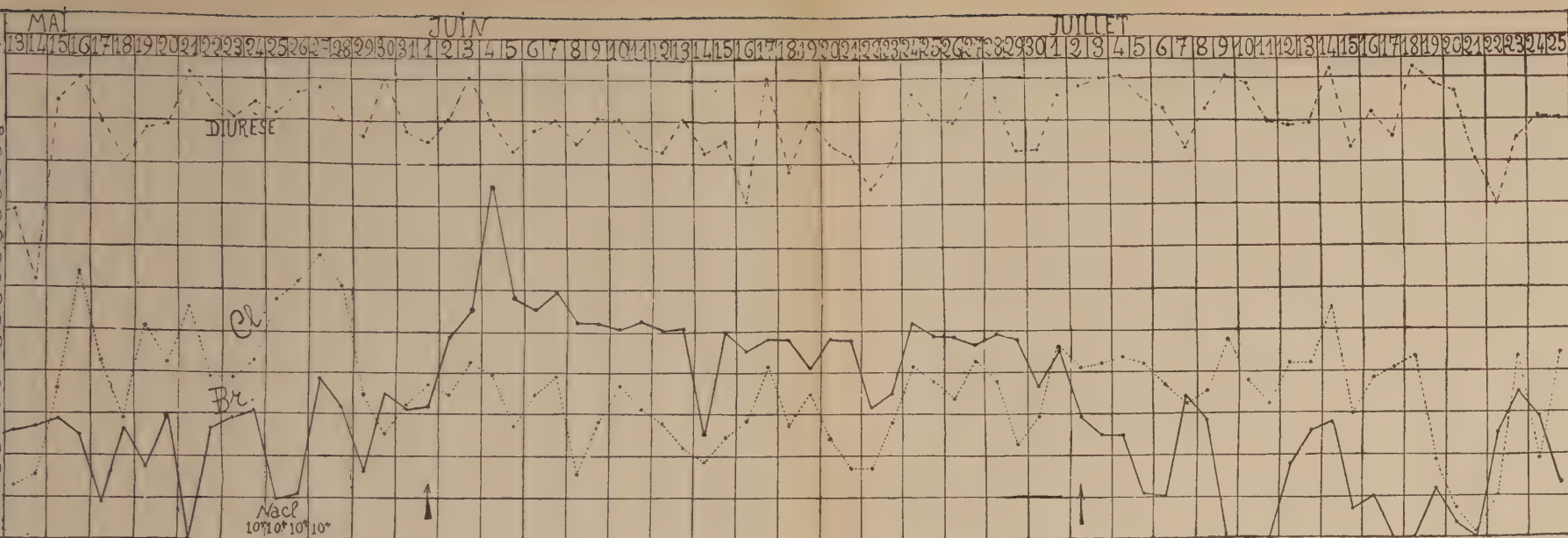
Ces expériences démontrent :

1° Une différence dans la durée de l'élimination (durée double dans le deuxième cas).

2° Une différence dans le rythme d'élimination (les taux d'élimination étant inférieurs dans le deuxième cas, entraînant une différence dans les rapports Brome-Chlore).

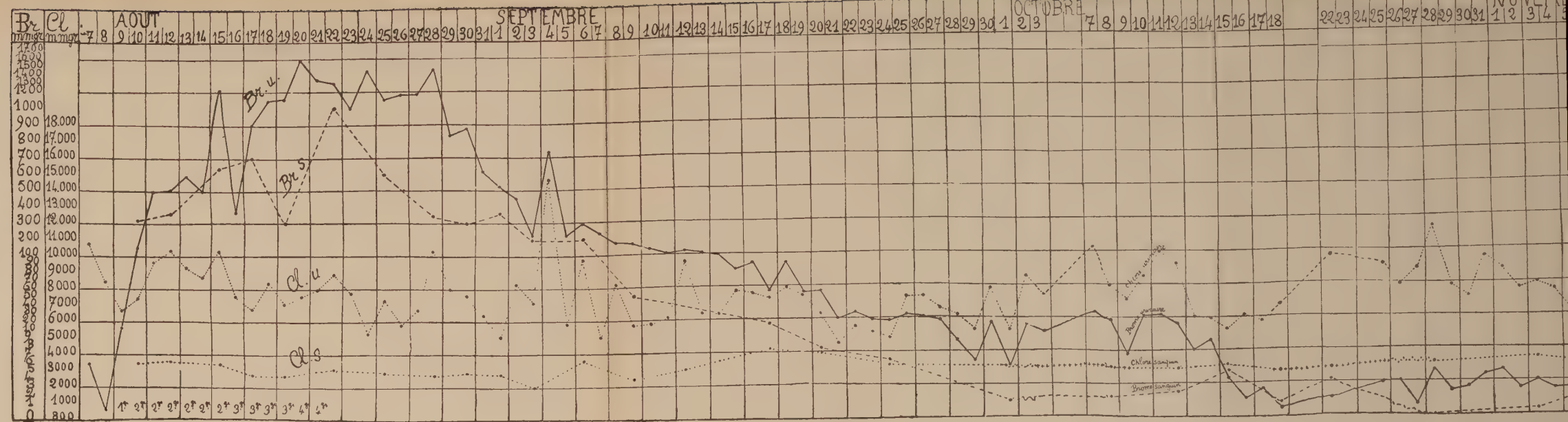
3° Dans les deux cas, l'élimination du brome reste toujours inférieure à l'ingestion, mais elle n'est pas accompagnée d'une forte élimination simultanée de chlore, contrairement aux affirmations de FESSEL [9].

4° Au point de vue physiologique, il y a une influence évidente du bilan chloré de l'organisme sur l'élimination urinaire du brome.



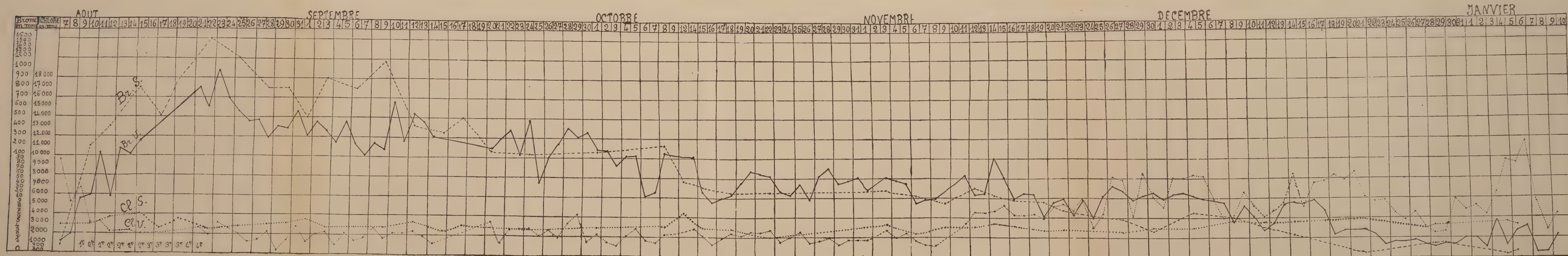
COURBE 5.

L'élimination du brome et du chlore urinaires après administration d'une dose unique de 1 g. de BrNa chez Ra.....



COURBE 6.

L'élimination du brome et du chlore urinaires après administration de doses moyennes répétées de BrNa (33 g. au total) chez Ra.....
Graphique du brome et du chlore sanguins durant cette période d'élimination.
(Les courbes du tableau VI sont établies à la même échelle que celles du tableau VII).



COURBE 7.

L'élimination du brome et du chlore urinaires après administration de doses moyennes répétées de BrNa (33 g. au total) chez Ti.....
Graphique du brome et du chlore sanguins durant cette période d'élimination.

Régime lacté (faiblement chloruré).

L'ÉLIMINATION DU BROME PAR LES URINES.

B. — Considérations physiologiques.

« La sécrétion du brome est une des plus curieuses que nous connaissions actuellement », écrit L. AMBARD (*). Nous pensons avoir apporté quelques éclaircissements à ce problème.

Nous pouvons déjà conclure des résultats expérimentaux du chapitre A précédent que l'élimination du brome de l'organisme humain s'effectue presque totalement par le rein.

Mais, de plus, nos recherches, orientées surtout sur le point de démontrer les modalités de l'élimination du brome de l'organisme humain, ont dépassé le cadre que nous nous étions tracé et nous ont permis de préciser quelques points du métabolisme intermédiaire du brome circulant, notamment les modifications de la sécrétion du brome par les glandes digestives. Nous avons pu suivre aussi les variations de la bromémie et inscrire les variations du chlore et du brome sanguins durant la période d'élimination provoquée. Enfin, nous avons élucidé le problème de l'élimination quantitative par les fèces.

Ces considérations nous amènent à envisager maintenant, non seulement du point de vue chimique, mais encore du point de vue physiologique, les différents points suivants :

- | | | | | |
|--|---|---|---|--|
| I. — L'élimination
du brome par les urines. | { | 1° Rythme normal | { | |
| | | 2° Elimination des doses thérapeutiques | | |
| | | a) Petites doses | | |
| | | b) Grosses doses | | Sans variation du
bilan chloré.
Avec variation du
bilan chloré. |

II. — L'élimination du brome par les fèces.

III. — Le métabolisme intermédiaire du brome : le brome gastrique.

L'étude des deux derniers points (2° et 3°) fera l'objet de deux chapitres spéciaux ultérieurs.

Nous allons examiner ici le côté physiologique de l'élimination urinaire du brome.

(*) AMBARD (L.). — Physiologie normale et pathologique des reins (3^e édition, p. 189). Masson, Paris.

I. — L'élimination du brome par les urines selon le rythme normal.

Ce rythme a été établi chez nos trois sujets femmes. Nous ne retiendrons que les points suivants : l'élimination urinaire du brome est continue, son taux correspond à une valeur déterminée de la bromémie.

Il y a une bromurie physiologique tout comme il y a une bromémie physiologique. Est-elle la même pour tous les sujets ? En réalité, elle est variable, mais elle oscille entre des limites très peu étendues. Rappelons seulement, pour les comparer, les pouvoirs de concentration respectifs pour le brome et pour le chlore de nos trois cas (chiffres des moyennes).

	Br. en mg.	Cl en mg.
N° 1 — Ti.....	2,9	7600
N° 2 — Ra.....	1,5	6000
N° 3 — To.....	1,8	5000

Nous avons donc pu dire que l'épreuve de concentration du brome pour l'exploration des fonctions rénales pourrait être mise en parallèle à l'épreuve de concentration du chlore.

Les rapports 1000 Br/Cl présentent une remarquable amplitude de variations : de 0,1 à 1.

II. — L'élimination urinaire provoquée par l'administration des doses thérapeutiques.

a. — CAS DES PETITES DOSES (1 g. de bromure de sodium).

Pour Ti.. l'élimination paraît être effectuée en 30 jours, du 6 juin au 7 juillet, car le brome urinaire est revenu à son taux normal, cependant nous avons vu qu'il n'a été chassé par l'urine que 360 mg.,65 au lieu de 776, chiffre représentant la totalité de la masse absorbée : force nous est donc de conclure qu'il y a une rétention, dans l'organisme, d'une certaine quantité de brome.

Cette élimination s'est faite dès le premier jour, l'accroissement de la bromurie atteignant un taux à peu près étale durant une douzaine de jours et conférant à la courbe (courbe 4) l'aspect d'un plateau, puis retour progressif et par oscillations plus marquées à la normale.

On retrouve donc dans les jours qui suivent l'ingestion de bromure de sodium, non pas des traces de brome dans l'urine, contrairement aux conclusions de NENCKI et SCHOUROW-SIMANOWSKY [19], de KUNKEL [15], d'AMBARD et CHABANIER (*loc. cit.*), mais une véritable élimination que nous avons pu chiffrer.

Il n'est pas possible d'affirmer de modifications concomitantes de l'élimination du chlore urinaire.

Dans l'expérience Ra., l'élimination s'étend, nous l'avons vu, du 1^{er} juin au 1^{er} juillet, soit sur trente jours, durant lesquels 727 milligrammes de brome ont été éliminés sur les 776 mg. théoriques. Il y a donc bien dans ce cas élimination totale (les recherches se sont effectuées strictement dans les mêmes conditions et avec la même rigueur que dans le cas Ti.).

La courbe (courbe 5, page 57) a ici un aspect un peu différent de celle de Ti... Une ascension progressive de deux jours atteint le troisième jour un sommet, pour redescendre ensuite à des valeurs comparables à celles du cas précédent. Elle s'étale alors en plateau mais avec quelques oscillations plus marquées avant le retour à la normale. (La courbe de Ti.. s'inscrit comme si elle avait été décapitée de la chasse maximum du troisième jour).

On peut dire qu'il y a des variations individuelles dans le processus d'élimination d'une petite dose ingérée de bromure de sodium.

Le très léger fléchissement du chlore urinaire manifesté lors de l'élimination des plus fortes quantités de brome urinaire, c'est-à-dire au début de la période d'élimination, ne se marque pas cependant par des chiffres inférieurs à la moyenne normale. Il n'y a pas un parallélisme absolu entre les courbes d'élimination du chlore et du brome urinaires dans les conditions d'expérience où nous nous sommes placée.

b. — GROSSES DOSES THÉRAPEUTIQUES (Doses moyennes répétées).

1° *Expérimentation sur un sujet dont on n'a pas perturbé l'équilibre chloré.*

Expérience Ra.. : Ra absorbe, du 9 août au 21 août, 33 grammes de bromure de sodium et élimine en 69 jours (8 août-15 octobre) 26 g.,539 de brome contre 26 g.,4, chiffre théorique. Rappelons que les 26 g., 539 répondent non seulement au bromure de sodium ingéré, mais également au brome de l'alimen-

tation qui contribue, par son apport, à expliquer le total obtenu.

Au point de vue physiologique, nous pouvons déduire les remarques suivantes :

La totalité du brome absorbé a été éliminée en 69 jours, élimination certes de longue durée, mais totale.

L'allure générale de la courbe (courbe 6, page 57) permet de conclure que l'organisme humain s'efforce de chasser aussi rapidement qu'il le peut le brome ingéré quoique le rythme de l'élimination soit lent.

Les graphiques d'élimination Ra.. (petites doses et grosses doses) sont comparables, les différences en étant dues seulement aux phénomènes de l'apport successif et journalier de brome lors de l'administration des grosses doses.

Dans le sang, la bromémie est en rapport assez constant avec la bromurie, et l'on peut conclure que durant l'élimination provoquée, le taux du brome sanguin subit une évolution parallèle au taux du brome urinaire.

La chlorurie durant la période d'élimination du brome est sensiblement analogue à ce qu'elle est normalement, son taux et ses oscillations ne présentent rien de particulier.

L'opinion de FLECHSIG et LAUDENHEIMER [10], disant que pendant l'accumulation du brome dans l'organisme la quantité de chlorure de sodium éliminée dépasse de beaucoup celle qui a été absorbée, apparaît erronée.

Le chlore sanguin n'est pas ou est peu modifié par la présence de grosses quantités de brome dans le sang. Dans l'ensemble, il y a une remarquable fixité du taux du chlore sanguin, tant dans les périodes de grosse bromémie qu'en dehors d'elles.

Dans un organisme où l'équilibre halogéné n'est perturbé que par l'apport insolite de brome, il n'y a pas de modifications sensibles de la chlorémie.

2° Variation de l'équilibre halogéné de l'organisme par l'accroissement de la bromémie et déchloruration alimentaire.

La diminution du bilan du chlore de l'organisme joue un rôle important dans le processus d'élimination du brome. C'est ce que démontre le cas Ti.. absorbant seulement 2 à 3 grammes de chlore par jour du 7 août au 9 novembre.

Alors que, dans la précédente expérience, Ra.. a éliminé la totalité du brome ingéré du 8 août au 15 octobre, Ti.. n'a éli-

miné que 15 g.,792 de brome durant le même laps de temps. On est frappé du taux de cette rétention. Les chiffres de la bromurie physiologique ne sont chez Ti., observés que le 23 décembre, soit 69 jours plus tard.

Le brome sanguin, comme dans le cas précédent, croît progressivement et s'inscrit en une courbe absolument comparable à celle de la bromurie ; elle atteint des chiffres inférieurs à ceux obtenus dans l'expérience Ra., (ce qui se conçoit en raison de l'élimination plus rapide du brome chez Ra.).

Le chlore urinaire se maintient à un taux inférieur au chiffre d'élimination normal du sujet, avec faibles oscillations durant toute la période d'élimination du brome.

Le chlore sanguin se maintient également remarquablement constant durant la même période.

Le bilan du chlore de l'organisme n'étant plus maintenu par l'apport d'une alimentation normale, il en résulte un rythme d'élimination chloré équivalent à peu près au chlore ingéré. Le brome est retenu plus intensivement, compensant le déficit chloré de l'organisme : d'où élimination du brome plus lente et plus prolongée. Il semble qu'il y ait un équilibre normal brome-chlore et que le brome remarquablement toléré par l'organisme prenne en partie la place du chlore. Ces nouveaux équilibres ne sont maintenus que jusqu'à la limite de toxicité du brome pour l'organisme. L'organisme tend cependant toujours vers l'équilibre physiologique de ces deux halogènes. Ces notions sont commandées par les faits suivants : c'est que le chlore sous forme de chlorure de sodium est le constituant de base de nos humeurs à un taux fixe mais relativement élevé, tandis que le brome n'est un constituant physiologique qu'à dose infinitésimale et qu'il n'est toléré que jusqu'à la limite de sa toxicité.

En augmentant l'apport chloré :

1° Sur un organisme normalement chloruré et non saturé de brome, il y a généralement, en même temps qu'augmentation de l'excrétion chlorée, une augmentation du taux d'élimination du brome.

2° Sur un organisme partiellement déchloruré et en état de rétention de brome, l'administration de petites ou de grosses doses de chlore détermine transitoirement une excrétion plus considérable de bromé urinaire en même temps que de chlore.

Les rapports 1000 Br/Cl au cours de l'élimination provoquée sont en raison inverse de l'élimination de chlore.

Dans le cas Ra., le rapport s'élève au maximum de 293 le 24 août pour atteindre progressivement la normale le 15 septembre.

Dans le cas Ti., le rapport s'élève au taux de 465 le 29 août pour baisser irrégulièrement et n'atteindre la normale que le 18 décembre.

3° L'importance de la diurèse n'est pas négligeable. Nous avons utilisé comme diurétique la tisane de chiendent chez Ti.. à partir du 12 décembre en même temps que nous augmentons la ration en chlorure de sodium. La diurèse a été plus abondante (la diurèse normale chez Ti.. soumise à un régime ordinaire chloruré est de l'ordre de 375 cm³ à 700 cm³) et s'accompagne d'une chasse en chlore et en brome plus élevée les jours suivants.

L'organisme retient le brome mais s'efforce cependant de le chasser aussi rapidement qu'il le peut, avons-nous dit ; la durée de l'élimination est fonction du bilan chloré de l'organisme, elle est d'autant plus prolongée que les réserves chlorées sont plus faibles (observations Ti..). Nous ne saurions trop insister sur la prise en considération pour des phénomènes de cet ordre de l'état hydrémique et du bilan chloré du sujet d'expérience, de la nature des fonctions des glandes digestives et annexes : l'opposition de nos deux expériences est, sur ce point, on ne peut plus concluante. L'une, Ra., au régime chloruré normal et de fonctions rénale et digestive normales, élimine le brome correspondant aux 33 grammes de bromure de sodium ingérés, en 69 jours. L'autre, Ti., au régime lacté durant le temps de l'élimination total du cas précédent, ne chasse que 15 grammes 792 de brome et met 137 jours à revenir à un taux d'élimination physiologique. Nous voyons donc que certains organismes et dans certaines conditions d'échanges ont plus de peine que d'autres à se débarrasser du brome administré. Dans l'expérience Ti., nous ne sommes pas allée jusqu'à la saturation de l'organisme en brome, pourtant nous avons été dans l'obligation d'interrompre le régime lacté strict en raison des phénomènes d'intolérance digestive traduits par un état nauséeux. La rechloruration progressive et la reprise d'une alimentation normale firent disparaître ces troubles fonctionnels.

Il résulte de nos constatations qu'en aucun cas on ne devra maintenir le régime lacté au cours d'une cure bromique, non plus qu'on ne devra traiter les accidents de bromisme par la

cure exclusivement lactée. Le lait dans cette dernière éventualité ne devra être toléré que comme un diurétique : l'augmentation de la diurèse accroissant le taux d'élimination du brome.

Les phénomènes de rétention de brome que nous venons de rapporter concernant nos expériences Ti., sont à rapprocher de faits analogues signalés en 1894 par M. Gabriel BERTRAND dans son mémoire sur le Xylose (*) où il écrivait : « L'allure générale de l'élimination tend à établir que le xylose est retenu momentanément par quelque organe, l'abandonnant ensuite peu à peu. Si l'on songe en effet à la rapidité avec laquelle le xylose apparaît dans l'urine, on devrait le voir s'éliminer rapidement ; il n'en est pas ainsi et l'urine en contient longtemps une proportion à peu près constante jusqu'à la fin de l'excrétion ». En ce qui concerne le brome, cet élément apparaît très rapidement dans les urines, mais s'élimine comme nous l'avons vu, suivant un rythme différent de celui signalé pour le xylose. On observe, pour les deux, le même phénomène curieux de la rétention.

L'étude des variations du poids de nos patientes au cours de la médication bromée accuse les oscillations suivantes :

Ra.. 5 août : 49 kg.,5, 15 octobre : 53 kg.,6, 21 novembre : 54 kg.,6.

Ti.. 5 août : 68 kg., 6 novembre : 61 kg., 10 décembre : 64 kg.

La baisse de poids du 5 août au 6 novembre pour Ti., s'explique par le régime lacté strict. La reprise de poids s'est faite très rapidement avec la rechloruration. Donc, physiologiquement, le brome ne remplace pas totalement le chlore, bien qu'il s'y substitue en partie.

L'augmentation progressive et continue du poids de Ra., n'est pas sous la dépendance de l'absorption de brome, mais tient à des conditions physiologiques de vie améliorées (alimentation plus substantielle et repos).

Notons qu'au cours de nos expériences tant chez le sujet au régime normal chloruré que chez le sujet au régime lacté, l'action neuro-sédative des sels de brome, classiquement admise, n'a pas été observée au cours de la cure des 33 grammes de bromure de sodium ingérés.

(*) G. BERTRAND. — Le xylose ou sucre de bois, Paris, 1894.

L'ÉLIMINATION DU BROME ET DU CHLORE PAR LES FÈCES.

En même temps que nous poursuivions l'étude de l'élimination normale du brome par l'urine comparativement à celle du chlore, puis celle de l'élimination du brome après ingestion d'une quantité déterminée de bromure de sodium jusqu'au retour du taux normal physiologique de brome éliminé par jour, nous avons effectué parallèlement la même étude appliquée aux fèces de nos deux sujets.

Nous avons retrouvé dans les travaux antérieurs se rapportant à cette question cette simple indication donnée par FESSEL [9]. « Les fèces ne renferment que de très petites quantités de brome », indication qu'il corrige en renvoi par ces mots « ceci a été trouvé inexact lors de mes nouvelles expériences. On a trouvé des quantités notables de brome dans les fèces solides ». Mais aucun chiffre n'est fourni à l'appui de cette affirmation.

Nous attachant à élucider ce problème en adaptant la méthode de M. A. DAMIENS utilisée par nous pour l'urine, nous nous sommes heurtée ici à des difficultés d'ordre pratique multiples.

Dans nos premières expériences, nous opérons sur les fèces de chaque jour dans le but de comparer les résultats quotidiens obtenus à la fois pour l'urine et les fèces. Cette mesure quotidienne n'est pas réalisable d'une façon complète, d'une part en raison de la constipation d'une de nos patientes et d'autre part parce que la quantité de fèces émises est quelquefois insuffisante pour obtenir une réaction positive (5-8 ou 10 g. à l'état sec).

Nous verrons par l'expérimentation qu'il est nécessaire d'utiliser au moins 15 grammes de matières sèches pour pouvoir doser le « brome normal ». Nous avons alors songé à procéder de la façon suivante : recueillir les fèces émises pendant un certain nombre de jours (5 ou 10), les peser à l'état frais, les sécher à l'étuve jusqu'à poids constant, triturer la masse au mortier jusqu'à l'obtention d'une poudre fine, bien mélanger les poudres, en prélever 15 grammes pour le dosage. Ce dernier

comprend la même série d'opérations que pour l'urine ; mais ici les différentes manipulations s'avèrent plus longues et délicates à la fois. Pour détruire la matière organique, il est nécessaire d'employer de grosses quantités de nitrate (75 grammes) et de carbonate de sodium (120 grammes) rigoureusement exempts de brome. La masse saline obtenue dissoute dans de l'eau distillée bouillante filtre lentement, même à la trompe à vide, en raison de la consistance colloïdale que prend presque immédiatement cette solution ; par la suite, il faut une grosse quantité d'acide nitrique pour acidifier la solution où nous opérons la précipitation argentique du chlore et du brome.

Partant de l'hypothèse que chlore et brome sont dans les fèces à l'état de sels alcalins solubles, nous avons essayé de simplifier notre méthode en les faisant passer directement en solution aqueuse : 15 grammes de poudre sont mises en contact avec 50 cm³ d'eau distillée chaude, on décante, le liquide décanté est filtré, l'opération est reprise 3 fois.

La filtration de ce liquide épais, noirâtre, opérée à la trompe à vide est longue, le filtrat obtenu est toujours colloïdal, brunâtre ; à ce liquide, nous incorporons du nitrate de potassium : 30 grammes et du carbonate de sodium : 70 grammes. Nous évaporons à 100° et la masse obtenue est portée au four à moufle pour détruire la matière organique. La suite des manipulations est identique à notre procédé utilisé pour l'urine.

Nous avons pu diminuer la quantité des réactifs employés mais les résultats ne furent jamais concordants avec ceux obtenus selon notre première façon d'opérer, la quantité de brome dosé demeurant, pour des prises identiques effectuées sur un même mélange homogène, toujours inférieure de la moitié. Nous en avons déduit que l'épuisement de la poudre n'était pas terminé, le magma colloïdal résiduaire imparfaitement essoré retenant des quantités notables de brome. Après six essais, nous avons définitivement abandonné ce procédé.

I. — Résultats expérimentaux.

A. — ELIMINATION NORMALE ET ÉLIMINATION DE PETITES DOSES DE BROMURE DE SODIUM.

Nous consignons les résultats obtenus pour Ra.. et Ti.. dans les deux tableaux suivants :

TABLEAU VIII. — *Elimination du brome par les fèces chez Ra...*

	Frais	Sec	Br en mg. pour la totalité	Br p. 1000 en mg.	Cl en mg. pour la totalité	Cl p. 1000 en mg.	1000 Br/Cl
22 Mai	35	19,82	0,12	3,45	40	2000	3
23 —		12	0		6	500	
26 —	43	11	0,04		13,34	1181	3
27 —	115	30,38	0,09	3	33,54	1104	2,7
28 —	62	19	0		15	1588	
29 —		9	0,02	2,22	8,7	966	2,2
31 —	63	19,56	0		—		
2 Juin	133	40,21	0,20	5	23,41	580	8,81
3 —	109	32	0		—		
4 —	34	11,18	0,1		24	2000	4,08
5 —	85	22,32	0,176	8	18,31	820	9,75
6 —	87	17	0		25,76	1470	
7 —	73	22,66	0			1065	
8 —	154	41,59	0				
10 —	82	37	0,148	4			
12 —	71	21,77	0,52	24	58,8	2698	8,88
14 —	46	14,10	0,03	0,2	15,33	109	1,96
16 —	77	24,90	0				

1° Cas Ra...

Le tableau Ra... (VIII) représente 18 dosages de brome et de chlore opérés sur les fèces presque au jour le jour (du 22 mai au 16 juin), une ingestion de bromure de sodium ayant eu lieu le 1^{er} juin (voir page 40). Nous avons eu 8 résultats négatifs en raison d'une prise trop petite de matières, tous ces dosages ayant été effectués avec au plus 10 g. de fèces.

Le poids total de matières sèches, 105 grammes, donne une moyenne journalière de 23 grammes et représente le tiers des matières fraîches.

La moyenne du brome éliminé avant l'ingestion de bromure de sodium est de 0 mg.,03 par jour, celle du chlore de 23 milligr.

2° Cas Ti...

Le tableau Ti.. (IX) représente 12 dosages de brome et de chlore opérés dans les mêmes conditions. Ti.. a ingéré 1 gramme de bromure de sodium le 6 juin. Sur 12 dosages, 4 ont été négatifs pour les mêmes raisons ci-dessus indiquées. Remarquons qu'ayant groupé les fèces les 24, 28 et 29 avril (total 14 grammes) nous avons dosé 0 mg.,06 de brome, alors que nous aurions probablement eu un résultat négatif si nous avions fait trois dosages au lieu d'un.

Le poids total de matières sèches est de 248 grammes pour 15 jours, avec une moyenne journalière de 16 grammes.

La moyenne de brome éliminé est de 0 mg.,037 et celle de chlore de 27 mg. par jour.

Nous considérons que l'élimination physiologique de brome par les fèces oscille entre 0 mg.,01 et 0 mg.,06.

L'influence de l'administration d'une faible dose de bromure de sodium (1 gramme) a entraîné pour Ra.. une augmentation du brome fécal à 0 mg.,20 le 2 juin et qui s'est manifestée également à nos analyses des 4 et 5 juin avec des taux de 0 mg.,01 et 0 mg.,17. Pour Ti.. l'augmentation du brome fécal s'est manifestée le lendemain de l'administration de bromure de sodium avec 0 mg.,6 et le surlendemain avec 0 mg.,24.

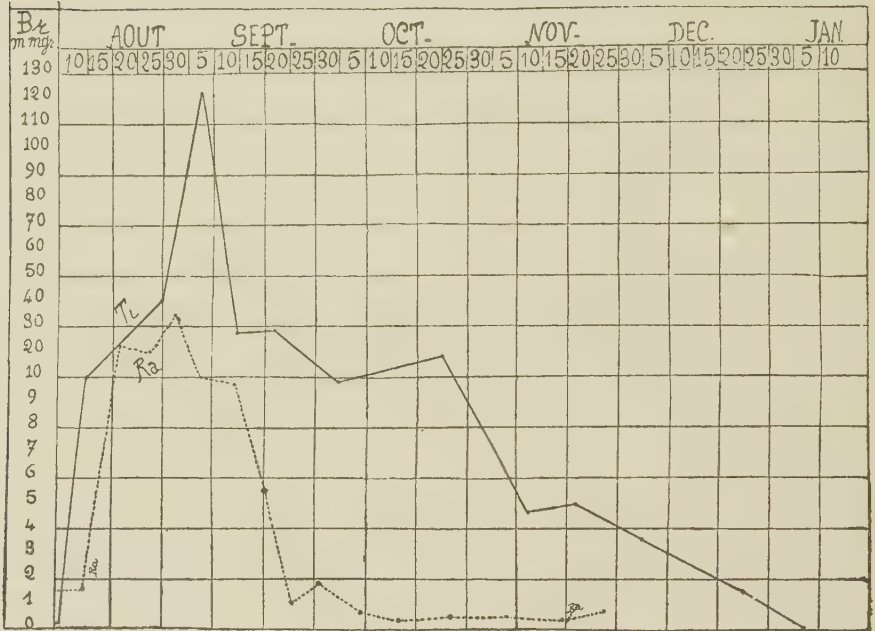
TABLEAU IX.

Elimination du brome par les fèces chez Ti...

Sec en g.	Br en mg. pour la totalité	Br p. 1000 en mg.	Cl en mg. pour la totalité	Cl p. 1000 en mg.	1000 Br/Cl
25 + 27 avril.....	8,17	0,03	5,6	611	5,3
24 + 28 + 29 avril.....	14	0,06	46,6	3228	1,2
30 avril.....	12,89	0,16	4,5	375	35,34
1 mai.....	11,86	0,045	22,15	1845	2
3 mai.....	8,43	0,005	14,27	1585	0,35
2 juin.....	48,34	0	55	1145	
4 juin.....	15,89	0	12	800	
5 juin.....	20,92	0	6,72	336	
6 juin.....	20,15	0,6	30,88	1544	19,3
8 juin.....	61,30	0,245	84,87	1391	2,88
10 juin.....	17,69	0	19,8	1164	
18 juin.....	8,21	0,02	29	3625	0,6

B. — ELIMINATION DES DOSES THÉRAPEUTIQUES DU BROMURE DE SODIUM INGÉRÉ (DOSES MOYENNES RÉPÉTÉES).

Les résultats de nos deux expériences sont inscrits sur la courbe 10.



COURBE 10.

Elimination du brome par les fèces comparativement chez Ti.....
et chez Ra..... après ingestion de 33 g. de BrNa.

1° Ra.. (Tableau X). Sujet au régime normal chloruré.

Durée d'élimination. — Elle s'étend du 10 août au 15 octobre environ (en évolution parallèle avec l'élimination urinaire). L'élimination physiologique normale a été notée du 17 octobre au 27 novembre, fournissant une moyenne de 0 mg.,05 de brome par jour.

TABLEAU X.

*Elimination du brome par les fèces après ingestion de doses moyennes répétées de bromure de sodium chez Ra..
Elimination du chlore par les fèces et Rapport 1000 Br/Cl dans les fèces.*

	Sec	Br en mg. pour la totalité	Br. p. 1000 en mg.	Cl en mg. pour la totalité	Cl p. 1000 en mg.	1000 Br/Cl
Du 10 au 14 août inclus	122	1,626	43,32	79	640	20,5
Du 15 au 22 août inclus	189	22,68	120	208,22	1101,71	108,92
Du 23 au 27 août inclus	191	20,373	106,66	288,57	1488,75	71,23
Du 28 au 2 septembre inclus	228	34,50	151,5	390,5	1412,5	87,17
Du 3 au 7 septembre inclus	290	10,25	33,33	454,21	2049	22,5
Du 8 au 14 septembre inclus	162	9,72	60	342,75	2088,4	28,73
Du 15 au 20 septembre inclus	236	5,5	23,33	517	2180,67	10,55
Du 21 au 25 septembre inclus	208	1,41	5,33	210	1000	5,33
Du 26 septembre au 1 ^{er} octobre inclus	256	1,877	7,3	580	2270	3
Du 3 au 10 octobre inclus	146	0,778	5,33	466,47	3192	1,66
Du 11 au 17 octobre inclus	208	0,416	2	827	3900	0,56
Du 18 au 31 octobre inclus	261	0,520	2	500	1910	1,05
Du 1 ^{er} au 11 novembre inclus	280	0,56	2	430	1537	1,3
Du 12 au 21 novembre inclus	310	0,41	1,33	169,26	546	2,44
Du 23 au 27 novembre inclus	1123	0,741	0,66	2047	1822	3,6

Quantité éliminée. — Du 10 au 15 octobre : 108 mg.,83 de brome et 4.354 mg.,72 de chlore.

Rythme d'élimination. — Dans l'ensemble, l'allure générale du rythme d'élimination est comparable à celle de l'élimination urinaire.

TABEAU XI.

Elimination du brome par les fèces après ingestion de doses moyennes répétées de bromure de sodium chez Ti...

Elimination du chlore par les fèces et rapport 1000 Br/Cl dans les fèces.

	Sec en g.	Br en mg. pour la totalité	Br p. 1000 en mg.	Cl en mg. pour la totalité	Cl p. 1000 en mg.	1000 Br/Cl
Du 10 au 15 août.....	115	10,22	88,86	209,5	1826	48,78
Menstruations du 17 au 21 août.....						
Du 21 au 23 août inclus....			66,66		514	129,6
Du 25 au 30 août inclus	88	41,06	466,66	266	3032	154,1
Du 1 au 9 septembre.....	153	122	800	663	4333,33	184
Du 10 au 14 septembre.....	83	27,66	333,33	279	3317	99
Du 15 au 23 septembre.....	115	28,62	250	230	2000	125
Du 24 sept. au 9 octobre....	210	9,8	46,66	138,16	639,9	73,1
Du 10 oct. au 5 nov.	338	18,01	53,33	505,23	1471,15	36,25
Du 6 nov. au 14 nov.....	103	4,66	46,6	161	1590	28,8
Du 15 nov. au 23 nov.....	165	4,95	30	333,87	2010,2	14,9
Du 24 nov. au 9 déc.....	545	3,59	6,6	1313	2414	2,76
Du 16 au 27 déc.....	362	1,51	4,16	2258	6000	0,694
Du 3 au 6 janvier.....	36	0,114	4	44,30	1476	2,727

2° Ti.. (Tableau XI). Sujet au régime déchloruré du 7 août au 9 novembre — ensuite rechloruration progressive.

Durée d'élimination. — Du 10 août au 25 décembre, en évolution parallèle avec l'élimination urinaire.

Quantité éliminée. — Du 10 août au 27 décembre : 272 mg. de brome et 5.956 mg. de chlore.

Rythme d'élimination. — Il est inscrit sur la courbe ci-jointe (courbe 10).

II. — Considérations physiologiques.

Si nous comparons le poids sec de fèces émises à la quantité de brome éliminé par chacun de nos deux sujets, nous voyons que :

Ti.. élimine 272 mg. de brome dans 2.277 grammes de fèces.

Ra.. élimine 108 mg. de brome dans 4.210 grammes de fèces.

Nous concluons que Ti.. élimine plus de brome dans moins de fèces et qu'elle a un pouvoir de concentration des fèces plus considérable que Ra.. (constipation habituelle de Ti..).

Si nous comparons ces taux d'élimination fécale à ceux de l'urine, il y a un balancement entre l'élimination urinaire et l'élimination fécale de nos deux cas : Ra.. élimine plus vite et en plus forte concentration le brome dans les urines que ne le fait Ti..

Ce balancement est dû :

1° aux différences de l'équilibre halogéné de l'organisme : Ra.. ayant conservé la totalité de son bilan de chlore et Ti.. ayant perdu progressivement et en partie son chlore durant le régime lacté.

2° au ralentissement du transit intestinal jouant son rôle dans les processus de concentration en brome des fèces.

Ces points nous permettent de comprendre les différences de rapport entre l'élimination fécale et l'élimination urinaire du brome pour nos deux expériences.

III. — Conclusions.

Il existe une élimination normale du brome par les fèces : son taux oscille de 0 mg.,01 à 0 mg.,06 par jour — alors que l'élimination urinaire varie de 0 mg.,5 à 5 à 6 mg. par jour, rarement plus. L'élimination par les fèces est donc en moyenne 100 fois moins considérable que l'élimination urinaire.

Si nous considérons les rapports normaux 1000 Brome/Chlore des fèces, on constate qu'ils oscillent de 0,5 à 5 — alors que dans l'urine ces mêmes rapports varient de 0,1 à 1.

L'élimination de doses moyennes répétées de bromure de sodium ingéré s'effectue en parallélisme à l'élimination urinaire. Comme cette dernière, l'élimination fécale est essentiellement influencée par le bilan du chlore total de l'organisme ainsi que par les modifications physiologiques du transit intestinal et de la formation du bol fécal.

LE MÉTABOLISME INTERMÉDIAIRE DU BROME :

LE BROME DANS LE SUC GASTRIQUE.

I. — Résultats expérimentaux.

Les premiers travaux de NENCKI et SCHOUROW-SICANOWSKY (1894) [19] permettent de penser que l'ion Br peut se comporter comme un élément bien toléré de l'estomac à la suite de l'administration d'un bromure alcalin.

Au cours de notre étude sur l'élimination du brome dans les urines et les fèces, il nous a été possible de suivre l'évolution du « métabolisme intermédiaire » du brome au niveau de la muqueuse gastrique, après ingestion de bromure de sodium. Mais au préalable il était indispensable de s'assurer si le brome était présent dans le suc gastrique normal et à quel taux : nous avons opéré des prélèvements de suc gastrique dilué chez trois adolescents, quatre adultes, huit femmes d'âge mûr et trois vieillards, non soumis ou sevrés de brome ou de médication à base de brome depuis plusieurs mois. Dans tous les cas, nous avons trouvé du brome dans la sécrétion stomacale. Le pourcentage du brome a pu être établi parallèlement à celui du chlore. Les sujets 1, 5, 6, 11, 13, 14 et 17 étaient au régime lacté ou au régime lacto-ovo-végétarien, les autres au régime normal chloruré. Les chiffres obtenus sont consignés dans le tableau XII ci-après.

Nous concluons que le brome est recueilli d'une façon constante du liquide gastrique de lavage et à un taux allant de 0 mg.,87 à 2 mg.,57 pour 1000 (calculé en ions Br) répondant pour l'ensemble de nos expériences à une moyenne de 0 mg.,948 pour 1000 cm³. Le rapport $1000 \frac{\text{Brome}}{\text{Chlore}}$ est égal ou supérieur à celui du sang. Lorsqu'il a été possible matériellement de rechercher la bromémie, celle-ci s'est toujours révélée normale.

Th. LEIPERT (1935) [17] fournit dans son mémoire quatre chiffres de brome et de chlore gastriques dont les rapports 1000 Brome/Chlore sont tout à fait comparables à ceux que nous avons obtenus : LEIPERT utilisait une méthode différente de la nôtre.

TABLEAU XII.

Quantités de brome et de chlore trouvées dans le « suc gastrique dilué » chez dix-huit sujets.

	Suc gastrique dilué				Sang total			Age des sujets	Date de l'expérience
	Quantité en cm ³	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl		
1	330	0,903	271,63	3,346				30	4 juin 1936
2	130	0,23	133,127	1,7				18	8 mai —
3	300	0,23	228,3	1,02	1,8	2988,24	0,6	45	22 mai —
4	358	0,7	290	2,6				45	5 août —
5	190	2,36	515	4,59				58	7 — —
6	239	0,375	110	3,434				39	7 — —
7	280	2,57	393,57	6,576	2,5	2945,61	0,9	72	20 — —
8	216	1,15	528,5	2,1	1	2932,3	0,341	20	2 septembre —
9	213	0,408	307,9	1,3	4,25	3452,37	1,2	18	2 — —
10	200	2	597,46	3,3	3	2854	1,01	39	9 — —
11	57	0,087	239	0,36	3,75	2958,27	1,2	18	11 — —
12	116	0,25	146	1,7	4	3024,6	1,3	22	11 — —
13	194	0,51	164,5	3,1	2,75	3066,3	0,8	70	15 — —
14	211	0,33	364,4	0,9	1,5	2988,21	0,5	72	15 — —
15	150	2,33	752,1	3,1	0,25	3092,93	0,2	25	18 — —
16	170	0,367	305,7	1,2	1	2934,08	0,34	22	18 — —
17	140	0,446	385,4	1,1				38	18 — —
18	220	1,818	730,5	2,4	0,5	3225	0,15	44	18 — —

On peut affirmer que le brome existe dans le suc gastrique normal à tous les âges (nous n'avons pu faire de prélèvement chez les nourrissons) et qu'il est sécrété par les glandes de la muqueuse gastrique probablement sous forme de BrH à côté de ClH.

Il était dès lors curieux de suivre les modifications du rapport Br/Cl au cours de l'administration par voie buccale de bromure de sodium.

Tout d'abord, nous avons suivi l'état de la sécrétion stomacale chez un sujet dont le bilan en chlore de l'organisme n'a pas été perturbé. Les résultats que nous avons obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU XIII. — Quantités de brome et de chlore trouvées dans le suc gastrique chez Ra... après ingestion de 33 g. de bromure de sodium.

Dates des expériences	Suc gastrique dilué				Sang total		
	Quantités en cm ³	Br en mg. p. 1000	Cl en mg. p. 1000	1000 Br/Cl	Br en mg. p. 1000	Cl en mg. p. 1000	1000 Br/Cl
22 mai	300	0,23	228	1	1,8	2988	0,6
5 août	358	0,7	290	2,6			
12 —	312	25,64	226	112	360	356	101
15 —	220	104,54	385	269	640	3415	187
17 —	192	83,33	192	433	700	2757	253
19 —	218	55	326	168	300	2742	109
22 —	192	281,25	155	1815	1000	3168	315
25 —	200	85	241	351,9	600	2936	204
28 —	185	91,9	177	518,9	350	2753	127
3 septembre ..	200	100	221	452	200	3049	96
9 — ..	216	18,05	359	50	50	2445	23
17 — ..	204	5	398	16	15	4239	3,53
24 — ..	187	1,07	267	4	6	3237	1,8
1 ^{er} octobre ...	265	1,04	455	2,28	1	3116	0,3
8 — ...	204	0,5	227	2,6	1,5	3059	0,4
15 — ...	225	1,777	261	6	4,5	3162	1,4
22 — ...	180	0,27	341	0,82	1,16	2934	0,38
28 — ...	205	1,25	262	0,4	0	3152	

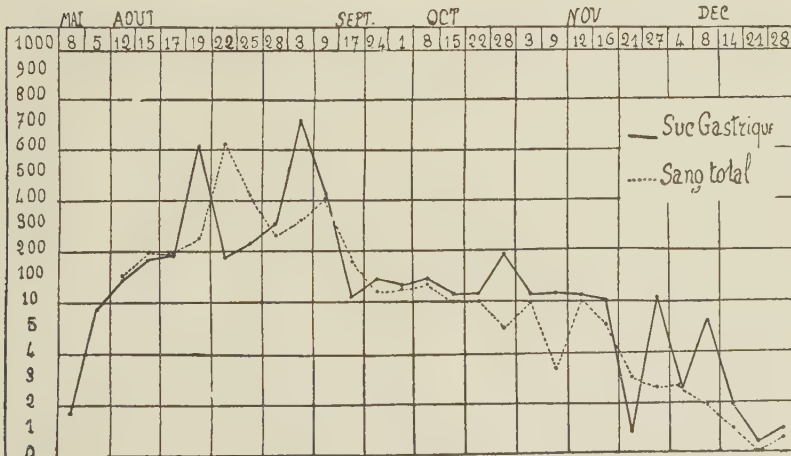
Il s'agit d'une femme de 45 ans (cas Ra..) soumise au régime normal chloruré et à laquelle on a administré, par doses progressives de 1 à 4 grammes, un total de 33 grammes de chlorure de sodium pur du 9 au 21 août. Les prélèvements de

Brome/Chlore du suc gastrique était perturbé, nous n'avons vu survenir le moindre trouble fonctionnel digestif : de fortes doses de brome sécrétées par la muqueuse gastrique sont donc remarquablement tolérées par l'organisme humain normal.

Parallèlement à l'accroissement en brome gastrique, nous avons noté une augmentation de brome sanguin : il y a une similitude remarquable des courbes des rapports Brome/Chlore du liquide gastrique et du sang. L'équilibre physiologique Brome/Chlore du sang est obtenu sensiblement au même moment que l'équilibre Brome/Chlore du suc gastrique.

Envisageant un deuxième groupe de faits, nous avons fait varier le bilan chloré de l'organisme en l'abaissant.

A une jeune femme de 18 ans (cas Ti.), au régime normal chloruré jusqu'au 7 août, nous avons fait absorber, du 9 au 21 août, 33 grammes de bromure de sodium par doses progressivement croissantes de 1 à 4 grammes ; en même temps, nous la soumettions au régime lacté strict : 2 à 3 litres de lait (le lait contenait une moyenne de 0 mg.,9 de brome pour 1000 et 875 mg. de chlore pour 1000). Les résultats, obtenus comme pour le cas précédent, sont transcrits dans la courbe 14 et le tableau XIV ci-après.



COURBE 14.

Inscription des rapports $1000 \frac{\text{Br}}{\text{Cl}}$ du suc gastrique dilué et du sang total après ingestion de 33 g. de BrNa chez Ti....

TABLEAU XIV.

*Quantités de brome et de chlore trouvées dans le suc gastrique chez Ti...
après ingestion de 33 g. de bromure de sodium.*

Dates	Suc gastrique dilué				Sang total		
	Quantité en cm ³	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl
8 mai 1936	130	0,23	133	1,7			
5 août —	170	1,05	130	8,2			
12 — —	332	48,15	547	88	400	3775,6	105,96
15 — —	163	49,08	286,7	171,33	800	4076,25	196,27
17 — —	90	33,33	176,66	188,67	500	2661,1	187,9
19 — —	220	245,45	397,55	614	900	3540	254,25
22 — —	143	139,5	342	182	1600	2557,2	625,8
25 — —	235	136,17	581,55	234	1200	2811	423,33
28 — —	242	247,1	799,58	310	800	3013	265,4
1 sept. —	210	200	280	714,18	900	2765	325
9 — —	243	349,79	1816	428,9	1166,46	2818,66	413,7
17 — —	210	13,33	393	34	500	2984	167,5
24 — —	150	33,33	347	96	135	2780,2	48,2

menstr.

TABLEAU XIV (suite).

Dates	Suc gastrique dilué				Saug total		
	Quantité en cm ³	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl	Brome en mg. p. 1000	Chlore en mg. p. 1000	1000 Br/Cl
1 octobre 1936	297	35	491,2	71,2	160	2890	55,3
8 —	221	36,36	376,5	96	225	3063	73,4
15 —	285	25,26	711	34,8	40	2966	13,5
22 —	245	32,63	903	35,4	34,66	2028	15
28 —	210	14,28	74	191	18	3364	5,3
3 novemb. —	208	19,23	452,48	42,49	33,33	3243,4	10,27
9 —	243	28,8	603,45	47,72	40	2917,25	3,4
12 —	224	24,1	610,88	39,45	40	3110,13	12,86
16 —	240	8,85	696	12,71	17	3200,6	5,625
21 —	203	2	218,3	0,9	8,5	2822	3
27 —	174	7,75	332	23,7	6,75	2570	2,6
4 décemb. —	179	0,83	323,8	2,6	8	2999	2,67
8 —	203	4	573	6,89	7	3652	1,9
14 —	216	1,85	936	4,97	3,75	3583	1,04
21 —	212	0,094	200	0,47	0,5	3908	0,12
28 —	228	0,416	431	0,963	1,83	3008	0,509

Nous observons là, comme précédemment, une augmentation considérable de la sécrétion du brome dans l'estomac ; mais il y a des différences sensibles par rapport au cas Ra...

La rétention du brome paraît ici beaucoup plus intense : alors que le taux physiologique du brome stomacal est revenu dans le cas Ra.. le 24 septembre, il n'est obtenu ici que le 15 décembre, soit avec un retard de plus de deux mois et demi.

En outre, on est frappé des taux plus élevés de chlore et de brome trouvés par rapport au cas Ra... Ceci nous incite à penser que la sécrétion stomacale joue un rôle dans la répartition de l'équilibre brome-chlore circulant, car si l'on a augmenté les quantités habituelles de brome, on a en effet provoqué une chute du bilan chloré ; tout autorise dès lors à supposer qu'une plus active sécrétion de la muqueuse gastrique permet de restituer au torrent circulatoire le chlore nécessaire à la constance de son taux dans le sang. Cette sécrétion chlore-brome plus abondante dans ce cas peut s'expliquer également par le pouvoir sécréteur plus actif, plus rapide et plus énergique de glandes plus jeunes que celles du cas Ra., Ti.. n'ayant que 18 ans.

Un accroissement exceptionnel de brome est remarquablement toléré par la muqueuse gastrique normale durant plusieurs mois.

II. — Considérations générales physiologiques et thérapeutiques.

Il existe donc incontestablement dans le suc gastrique normal une petite quantité de brome.

A la suite d'ingestion de bromure de sodium, on observe une augmentation considérable de brome dans la sécrétion gastrique.

L'accroissement du taux en brome est fonction du bilan chloré de l'organisme. Il y a, quel que soit le cas considéré, une substitution partielle de l'acide chlorhydrique par l'acide bromhydrique. Le pourcentage du brome gastrique est en général plus élevé que celui du brome sanguin. En comparant les tableaux XIII et XIV on est frappé dans le XIII de la régularité de la sécrétion chlorée, et dans le XIV de l'abondance plus grande de l'acide chlorhydrique par rapport à l'acide bromhydrique, malgré l'abaissement du bilan chloré de l'organisme.

Nous opposerons enfin les variations des équilibres brome-chlore du suc gastrique à la constance relative et remarquable du chlore sanguin malgré l'afflux de brome.

Si nous insistons sur l'existence d'une sécrétion physiologique ou normale du brome au niveau de la muqueuse gastrique, ainsi que sur son accroissement très bien toléré, à la suite de prises thérapeutiques de médications bromées par l'organisme humain, c'est que de tels faits n'ont pas qu'une valeur physiologique. En effet, toute médication bromée peut être considérée comme susceptible d'accroître ou de renforcer l'acidité gastrique ; il faudra tenir compte de cette notion lors des prescriptions chez les ulcéreux ou les dyspeptiques. De même, au cours de l'administration répétée et surtout prolongée de doses moyennes de brome (soit sous forme de sels, soit sous forme de composés organiques), comme cela se fait en pathologie nerveuse, on ne devra jamais oublier la part qui peut revenir non seulement aux phénomènes d'intolérance, mais aussi aux accidents possibles au niveau de la muqueuse gastro-duodénale par une hyperacidité trop prolongée.

CONCLUSIONS.

Nos recherches ont abouti à des résultats précis concernant l'élimination :

- 1° du brome urinaire.
- 2° du brome des fèces.
- 3° du métabolisme intermédiaire du brome au niveau de l'estomac.

Elles nous autorisent aux conclusions suivantes appuyées par les 1.320 déterminations quantitatives que nous avons effectuées.

1° Le brome urinaire.

a) Il y a une bromurie physiologique tout comme il y a une bromémie physiologique. Le taux de la bromurie normale est de quelques dixièmes de milligrammes à 5 à 6 milligrammes par jour, rarement plus, et en moyenne de 2 mg.,5 pour notre expérimentation. Le taux de la bromémie physiologique varie de 0 mg.,20 à 4 mg. pour 1000 cm³ de sang total frais.

b) Après absorption par voie buccale d'une petite dose (1 g.) de bromure de sodium, l'élimination urinaire du brome s'étend sur trente jours. Elle est totale dans une expérience et incomplète dans l'autre : il y a donc rétention de brome dans l'organisme de ce dernier cas, ce qui entraîne la constatation de variations individuelles dans l'élimination du brome.

c) Après absorption par voie buccale de doses thérapeutiques répétées, l'élimination urinaire s'effectue suivant un rythme qui est essentiellement sous la dépendance du bilan chloré de l'organisme.

Chez un sujet normalement chloruré, l'élimination de 33 g. de bromure de sodium s'effectue en 69 jours.

Chez un sujet dont le capital de chlore diminue (régime lacté), le retour à la bromurie normale, après ingestion de 33 g. de bromure de sodium, s'effectue le 137^e jour.

d) L'élimination du brome se fait presque totalement par le rein, et pour une faible proportion par les fèces.

e) Il y a une évolution parallèle entre le taux en brome du sang et le taux en brome de l'urine.

f) L'élimination de grosses quantités de brome par l'urine ne s'effectue pas en s'accompagnant de grosses chasses de chlore.

g) Le chlore sanguin, durant la période de grande rétention de brome dans le sang, ne varie pas sensiblement.

h) La diurèse, ainsi que l'administration de chlore en surcharge, augmente l'élimination de brome par l'urine, ainsi que celle de chlore.

i) L'accumulation de gros taux de brome dans le sang n'a eu dans nos expériences aucune action physiologique sensible et a été parfaitement tolérée.

j) Le brome se présente comme un élément bien toléré par l'organisme, pouvant se substituer en partie au chlore mais manifestant des propriétés physiologiques autres : l'action du chlorure de sodium sur l'équilibre hydrique des tissus et humeurs est classique, pareils faits ne s'observent pas pour le bromure de sodium. Le brome peut remplacer moléculairement le chlore sans le remplacer en totalité physiologiquement.

2° Le brome des fèces.

a) Il y a une élimination physiologique du brome par les fèces à un taux de 0 mg.,01 à 0 mg.,06 par jour représentant environ le 1/100^e de l'élimination urinaire.

b) Au cours de l'ingestion de bromure de sodium, l'élimination par les fèces subit des variations individuelles considérables qui sont sous la dépendance du bilan chloré de l'organisme ainsi que de l'état de fonctionnement physiologique du transit intestinal.

c) Lors des grosses bromémies, l'élimination par les urines est 245 fois plus élevée dans le cas Ra.. et 80 fois plus forte dans le cas Ti.. que l'élimination du brome par les fèces.

3° Le brome gastrique.

a) De même qu'il y a une bromémie physiologique que nous évaluons de quelques dixièmes de milligrammes à 3 ou 4 milligrammes pour 1000, de même il y a une sécrétion gastrique normale de brome, variant dans nos analyses de 0 mg.,87 à 2 mg.,57 pour 1000 et de 0 mg.,948 pour 1000 en moyenne, en se plaçant dans nos conditions d'expérience.

b) Pendant les périodes de fortes bromémies, il y a un accroissement correspondant de brome gastrique. Le brome peut remplacer le chlore dans la sécrétion des glandes digestives.

c) Les fluctuations observées dans la sécrétion du brome gastrique jouent un rôle certain dans la répartition du brome dans l'organisme qui s'effectue par l'intermédiaire du courant circulatoire.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
A. DAMIENS.

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
P. GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

TABLE DES MATIÈRES.

	Pages
Introduction	7
Historique et bibliographie	11
Technique chimique	17
I. — <i>Méthode analytique</i>	17
1° Destruction de la matière organique	17
2° Isolement du brome et du chlore	19
3° Dosage du brome	20
4° Dosage du chlore	21
5° Correction des rapports brome/chlore	22
6° Correction due à l'iode	23
II. — <i>Purification des réactifs</i>	23
III. — <i>Conclusion</i>	24
L'élimination du brome par les urines	25
A. — Résultats expérimentaux	25
I. — <i>Détermination de l'équilibre normal de l'élimination urinaire</i>	27
II. — <i>Détermination du rythme d'élimination urinaire de doses thérapeutiques</i>	36
a) Élimination des petites doses uniques	36
b) Élimination des doses moyennes et répétées ...	43
B. — Considérations physiologiques	59
I. — <i>L'élimination du brome par les urines selon le rythme normal</i>	60
II. — <i>L'élimination urinaire provoquée par l'administration des doses thérapeutiques</i>	60
a) Cas des petites doses	60
b) Cas des grosses doses	61
1° Sans variation du bilan chloré de l'organisme	61
2° Avec variation du bilan chloré	62

L'Elimination du brome et du chlore par les fèces....	67
I. — <i>Résultats expérimentaux</i>	68
a) Elimination normale et élimination de petites doses de bromure.....	68
b) Elimination des doses thérapeutiques, moyennes et répétées.....	72
II. — <i>Considérations physiologiques</i>	75
III. — <i>Conclusions</i>	75
 Le Métabolisme intermédiaire du brome ; le brome dans le suc gastrique.....	77
I. — <i>Résultats expérimentaux</i>	77
II. — <i>Conclusions générales physiologiques et thérapeutiques</i>	84
 Conclusions.....	87

